

中員環天然化合物の構造を基盤としたアルカロイド 型化合物ライブラリーの構築

著者	西村 壮央
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18619号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00125878

博士論文

中員環天然化合物の構造を基盤とした
アルカロイド型化合物ライブラリーの構築

平成 30 年度
東北大学大学院薬学研究科
分子薬科学専攻
西村 壮央

目次

序論	1
本論	
第1章 Humulene 骨格と分子内 C-C 結合形成を基盤とした テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築	
第1節 テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築戦略	17
第2節 非天然型テルペノイド骨格を有する テルペノイドアルカロイド型化合物の合成	24
第3節 Salvialane 骨格を有する テルペノイドアルカロイド型化合物の合成	29
第4節 考察	32
第2章 Humulene 骨格と分子内 C-O 結合形成を基盤とした テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築	
第1節 テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築戦略	37
第2節 様々な置換基を有するアニリンとの反応	45
第3節 オレフィンメタセシス反応を利用した構造多様性の拡大	53
第4節 考察	61
第3章 Brefeldin A の構造を基盤としたアルカロイド型化合物群の構築	
第1節 アルカロイド型化合物群の構築戦略	69
第2節 Brefeldin A 誘導体の合成	77
第3節 エステル-アミド交換反応の検討	81
第4節 考察	84
第4章 得られた化合物の評価	
第1節 構造多様性の評価	88
第2節 生物活性の評価	98
結語	108
実験の部	

第 1 章の実験	111
第 2 章の実験	119
第 3 章の実験	141
第 4 章の実験	168
参考文献	171
発表論文リスト	178
謝辞	179

本論文中において，以下の略記を用いた．

Ac	: acetyl
Alloc	: allyloxycarbonyl
AQN	: anthraquinone
Bn	: benzyl
Boc	: <i>tert</i> -butoxycarbonyl
br.	: broad
Bu	: butyl
Bz	: benzoyl
calcd.	: calculated
CLB	: <i>p</i> -chlorobenzoate
CoA	: coenzyme A
COSY	: correlation spectroscopy
CSA	: 10-camphorsulfonic acid
Cy	: cyclohexyl
DHQ	: dihydroquinine
DHQD	: dihydroquinidine
DIPEA	: <i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	: <i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMB	: 3,4-dimethoxybenzyl
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
DMT-MM	: 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
EC ₅₀	: half maximal effective concentration
EI	: electron impact
esp	: $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid
Et	: ethyl
FAB	: fast atom bombardment
Glu	: glucose

GPC	: gel permeation chromatography
HATU	: hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium
HetAr	: heteroaryl
HIV	: human immunodeficiency virus
HMBC	: heteronuclear multiple bond coherence
HOAt	: 7-aza-1-hydroxybenzotriazole
HPLC	: high performance liquid chromatography
HR	: high resolution
LA	: Lewis acid
LR	: low resolution
<i>m</i> CPBA	: <i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	: methyl
MOM	: methoxymethyl
mRNA	: messenger RNA
MS	: mass spectrometry
Ms	: methanesulfonyl
NMR	: nuclear magnetic resonance
NOE	: nuclear Overhauser effect
NOESY	: nuclear Overhauser effect spectroscopy
NPs	: natural products
Ns	: 2-nitrobenzenesulfonyl
Nu	: nucleophile
ODS	: octadecylsilyl silica gel
PC	: principal component
Ph	: phenyl
Pr	: propyl
quant	: quantitative
rt	: room temperature
SM	: starting material

TBAF	: tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	: <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	: trifluoroacetic acid
TFE	: 2,2,2-trifluoroethanol
Tf	: trifluoromethanesulfonyl
THF	: tetrahydrofuran
TLC	: thin layer chromatography
TMS	: tetramethylsilane
tol	: toluene
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl
UV	: ultraviolet

序論

植物や微生物から得られる天然物は、古くから医薬品として利用されてきた。また、現在の創薬においても天然物は重要な役割を果たしており、現在用いられている医薬品の 6 割以上が天然物もしくはその誘導体、または天然物の構造を基に開発された医薬品であることが知られている。^{1,2} 例えば、ヤナギの樹皮や葉は、古くから鎮痛剤として利用されてきた。19 世紀にヤナギの木から単離されたサリシンを基に創製されたアセチルサリチル酸は、世界で初めて人工合成された医薬品として現在も使用されており、セイヨウイチョ (*Taxus brevifolia*) から単離された paclitaxel は、抗がん剤として利用されている (Figure 1A).³ また、2015 年のノーベル医学生理学賞のきっかけとなった、artemisinin や avermectin も同様に天然物である。クソニンジン (*Artemisia annua*) から得られた artemisinin は抗マラリア活性を有し、chloroquine や quinine に耐性を持つマラリア原虫に対しても効果を持つ (Figure 1B).⁴ 一方で、土壌由来放線菌 *Streptomyces avermectinus* から得られた avermectin は、オンコセルカ症やリンパ系フィラリア症など寄生虫が引き起こす感染症の治療薬 ivermectin の元となった化合物である (Figure 1C).⁵ このように、天然物は人類の健康に対し多大な貢献を果たしてきた。

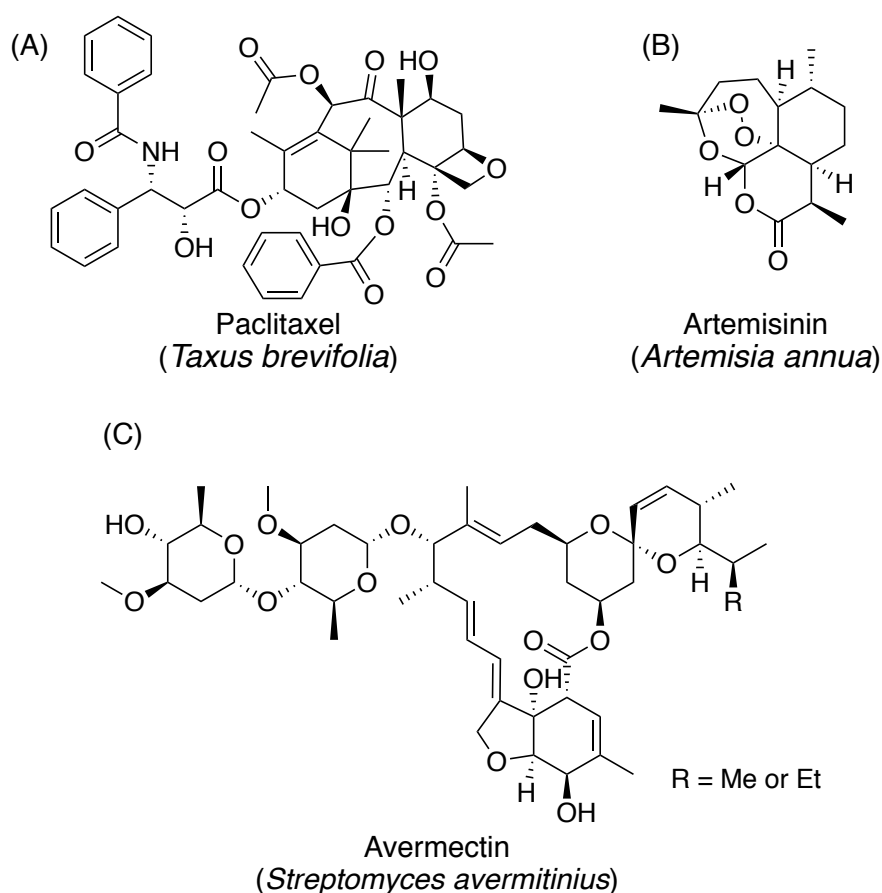


Figure 1. (A) Paclitaxel, (B) artemisinin および (C) avermectin の構造

天然物が医薬品候補として有用である理由の 1 つとして、これらが有する高度な構造多様性が挙げられる． Figure 2 は、化合物の構造的特徴を基に主成分解析を行った結果を二次元のグラフに表したものである (Figure 2).⁶ 合成化合物、天然物および医薬品の構造多様性を PCA (Principal Component Analysis) の手法を用いて比較すると、天然物と医薬品のケミカルスペースの広がり類似していることがわかる．一方で、合成化合物のグラフの形状は原点付近に小さくまとまっている．すなわち、医薬品と同等の構造多様性を有する天然物は、医薬品シードの探索源として有用であると言える．

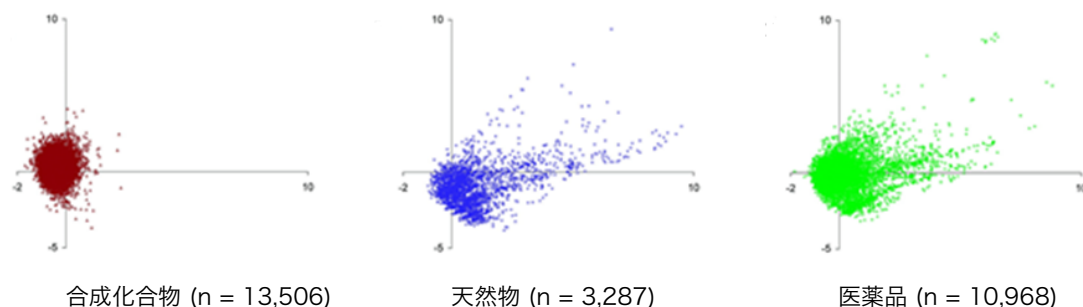


Figure 2. PCA を用いた合成化合物，天然物および医薬品の構造多様性の評価 (*J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 218–227.より引用，編集)

しかし，これまで多くの天然資源の探索がなされた結果，近年では新規性の高い骨格を有する化合物を取得することは困難になっている．Figure 3 に示したグラフは，赤い折れ線が新たに取得された天然物の数を，青い折れ線が分子類似性を表す指標である谷本係数が 0.4 以下の化合物の割合を縦軸にプロットしたグラフである (Figure 3).⁷ 谷本係数はその値が小さいほど分子類似性が小さい，すなわち新規性の高い骨格を有していることを表している．1950 年代から現在までに天然物の取得数は増加しているにも関わらず，谷本係数が 0.4 以下の化合物の割合は減少していることがわかる．

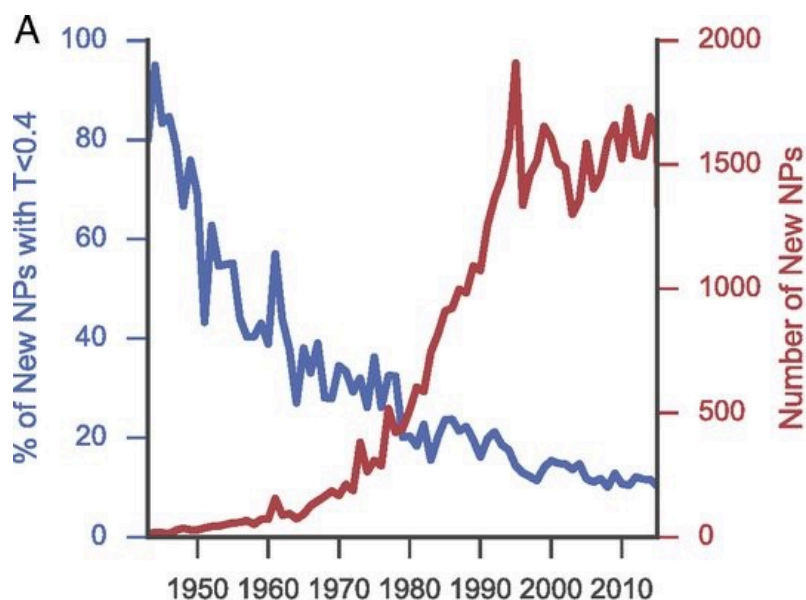


Figure 3. 天然物の単離された数と谷本係数 (T) が 0.4 以下の化合物の割合 (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, 114, 5601–5606.より引用，編集)

創薬研究に有用な化合物を供給するために近年注目を集めている手法として、生合成遺伝子の情報を利用した休眠遺伝子の活性化や異種発現を利用した方法が知られている。⁸⁻¹¹ 例えば、Yamada および Ikeda らは、放線菌 *Streptomyces avermitilis* の休眠テルペン合成酵素遺伝子を強制発現させることで、13 種の新規テルペン化合物を得た (Figure 4A).⁹ Wenzel および Müller らは、特異な抗菌スペクトルを有する bottromycin A₂ の生合成遺伝子クラスターの同定と異種発現に成功し、これにより合成的な大量供給が難しい bottromycin A₂ の供給が可能となった (Figure 4B).¹⁰ 生合成遺伝子の情報を利用した手法は今後ますます発展して行くことが期待されるが、適用できる生物種が限られている点や生産性が低い、巨大な生合成遺伝子クラスターを導入することは難しいなどといった課題も残されている。¹¹ また、生合成遺伝子の欠損や別の生物種から新たに遺伝子クラスターを導入することで、官能基を変化させる試みも行われているが、¹¹ 骨格レベルの大きな変換や非天然型の基質の導入などは未だ難しい。

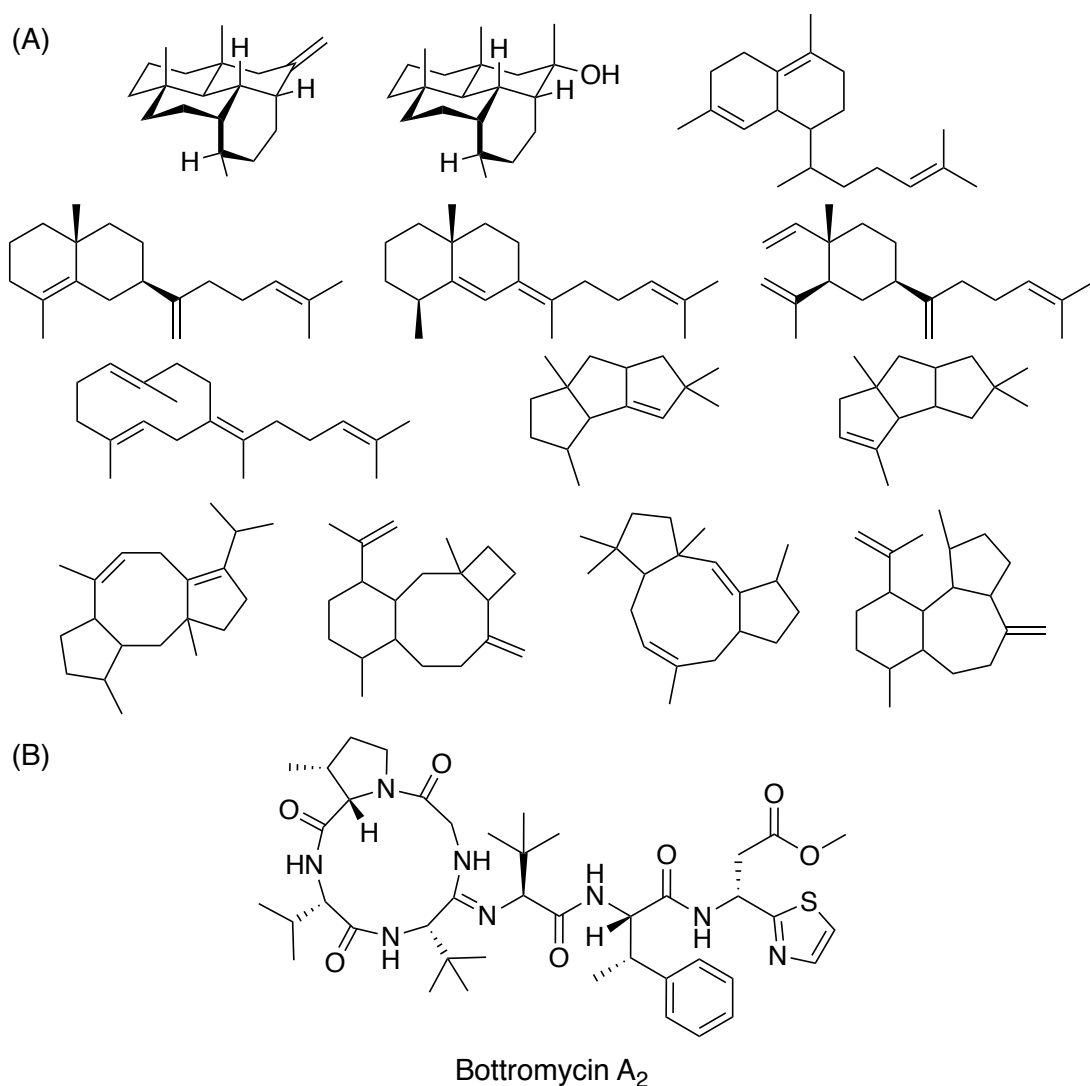


Figure 4. (A) *S. avermitilis* の休眠遺伝子の強制発現により得られた化合物
(B) Bottromycin A₂ の構造

一方で基質特異性が低い化学合成的な手法を用いることで、基質を選ばず、骨格レベルで多様な化合物を創出することができると期待できる。合成的な手法により構造多様な化合物ライブラリーを構築する手法の1つとして、Schreiberにより2000年に提唱された多様性指向型合成 (Diversity-Oriented Synthesis) が存在する。¹² 多様性指向型合成は共通の基本骨格から枝分かれした合成により分子骨格を変換することで、構造多様性に富んだ化合物群を構築する手法である。例えば Winssinger らは遷移金属触媒を用いた環化反応により、鎖状の環化前駆体を基本骨格として様々なテルペノイド骨格を構築し、セスキテルペンラクトンの全合成を行った (Figure 5).¹³

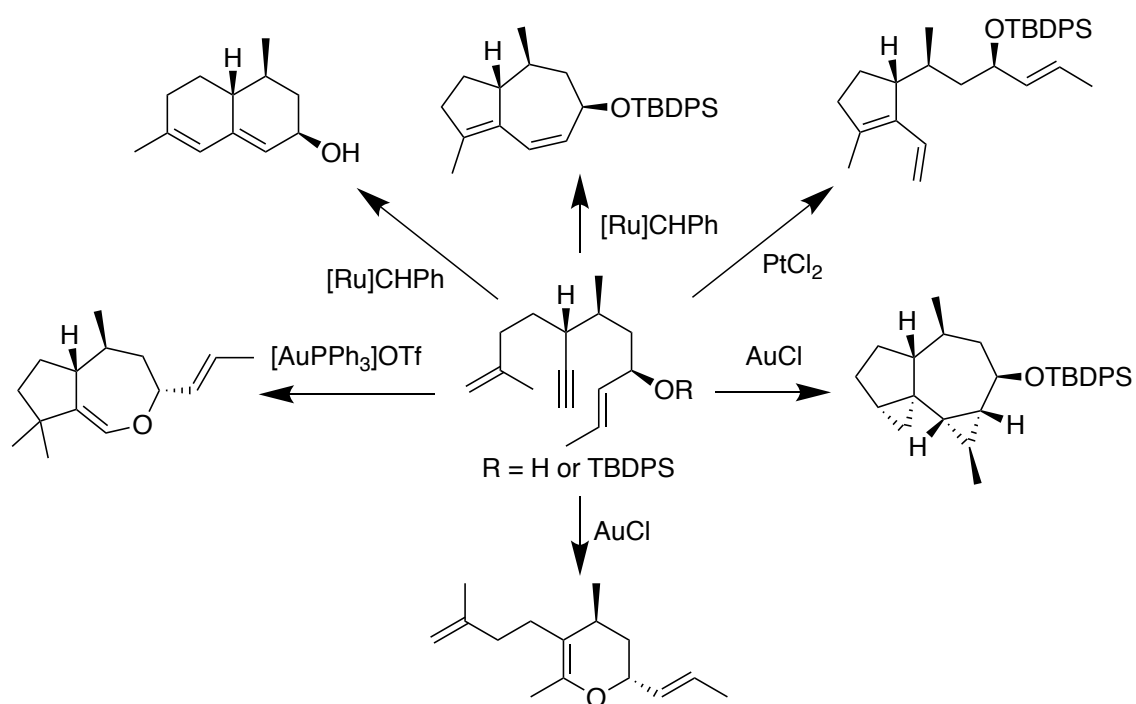


Figure 5. Winssinger らによる多様性指向型合成

基本骨格として入手容易な天然物を用いた多様性指向型合成からは、天然物様の骨格を有し、高度な構造多様性を有する化合物ライブラリーが構築されている。Appendino らは、トウダイグサ科の *Euphorbia lathyris* から容易に得られる lathylane 型ジテルペン、*Euphorbia* Factor L₁ および *Euphorbia* Factor L₃ を基本骨格として、ギ酸やルイス酸存在下で骨格変換を行うことで、非天然型多環式化合物群を構築した (Figure 6).¹⁴

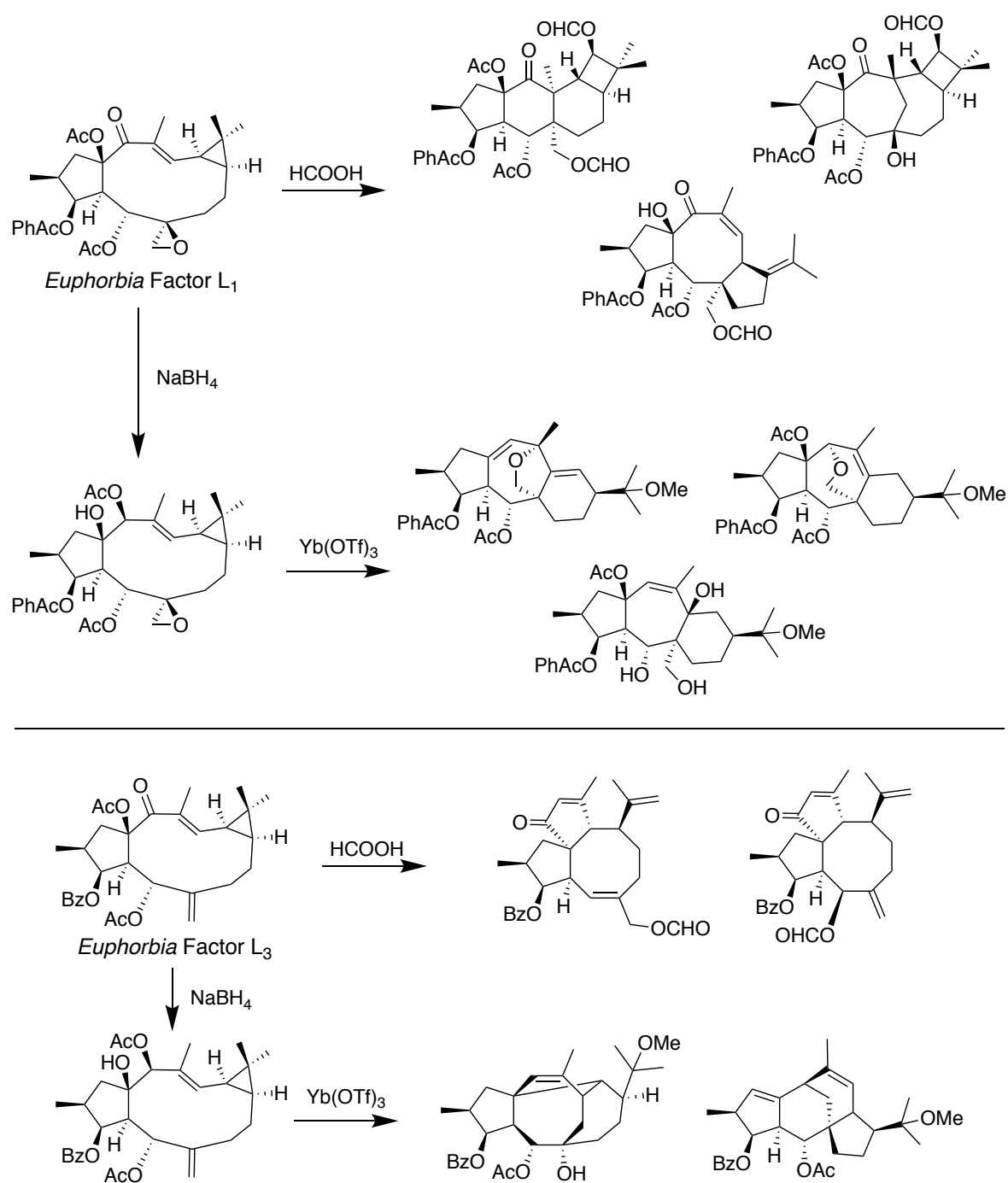


Figure 6. Appendino らによる非天然型多環式化合物群の構築

Hergenrother らにより提唱された“Ring-distortion strategy”では、化学選択的な反応により環骨格を変換することで、既存のライブラリーよりも複雑で多様な化合物群を構築できる。実際に, gibberellic acid, adrenosterone および quinine を出発原料として多様な環構造を有する化合物群を構築した.¹⁵ 例えば,

adrenosterone を基盤として既存の環の開裂や拡大を行うことで、図に示す元の天然物とは環構造を変化した化合物を合成した (Figure 7). このように、天然物を基盤として化合物ライブラリーを構築することは、天然物様の骨格を有しながら、多様な化学構造を有する化合物群を構築する手法として有用である.

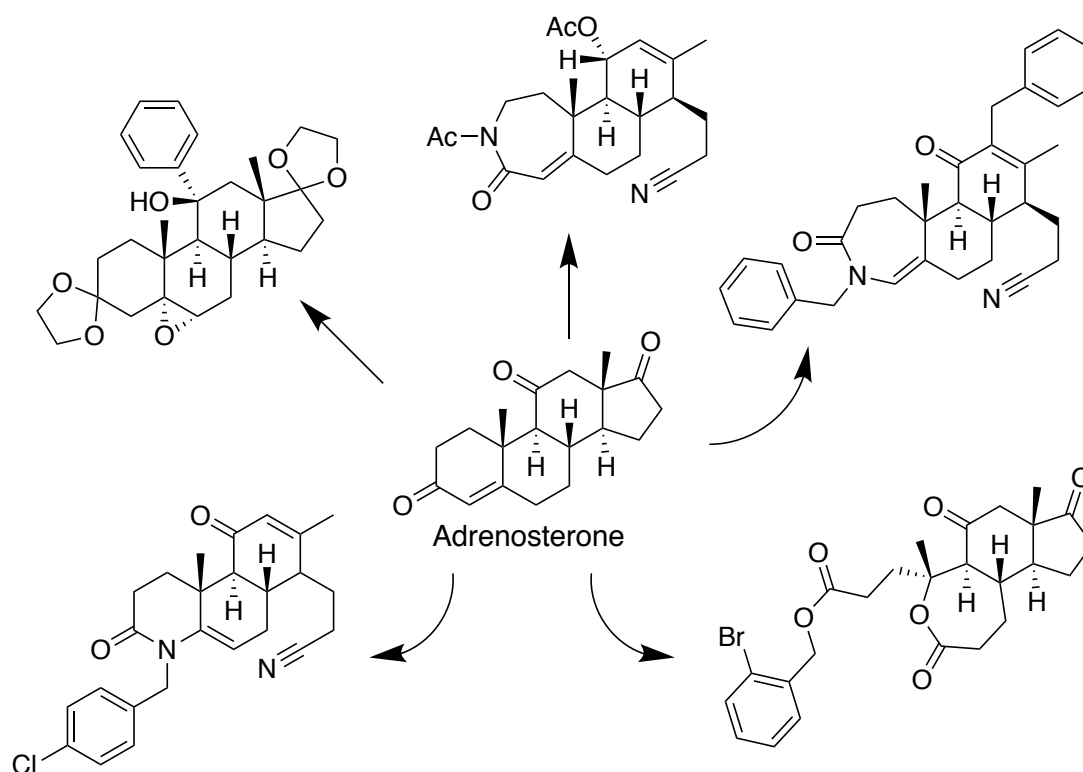


Figure 7. Adrenosterone を基盤にした “Ring-distortion strategy” による骨格変換

天然物の構造多様性は、基本骨格となる中間体に対する酵素により制御された環化反応と、酸化反応などによる官能基の導入により生み出されている。一方で、基本骨格となる中間体の生合成において、原料となる骨格や分子の構成要素といった点ではそれほど多様性に富んではないとされている。例えば、モノテルペンインドールアルカロイドは、抗不整脈薬の ajmaline や血圧降下作用を有する reserpine を始めとし,^{16,17} 有用な生物活性と高度な構造多様性を有する化合物群である。モノテルペンインドールアルカロイドは、tryptamine と secologanin の Mannich 型の縮合反応により生じる strictosidine の構造を基盤とし、環構造の組み換えおよび酸化反応による官能基変換により生合成されている。¹⁸ モノテルペンインドールアルカロイドの生合成において、strictosidine 以外

の化合物が基本骨格となることはない (Figure 8).

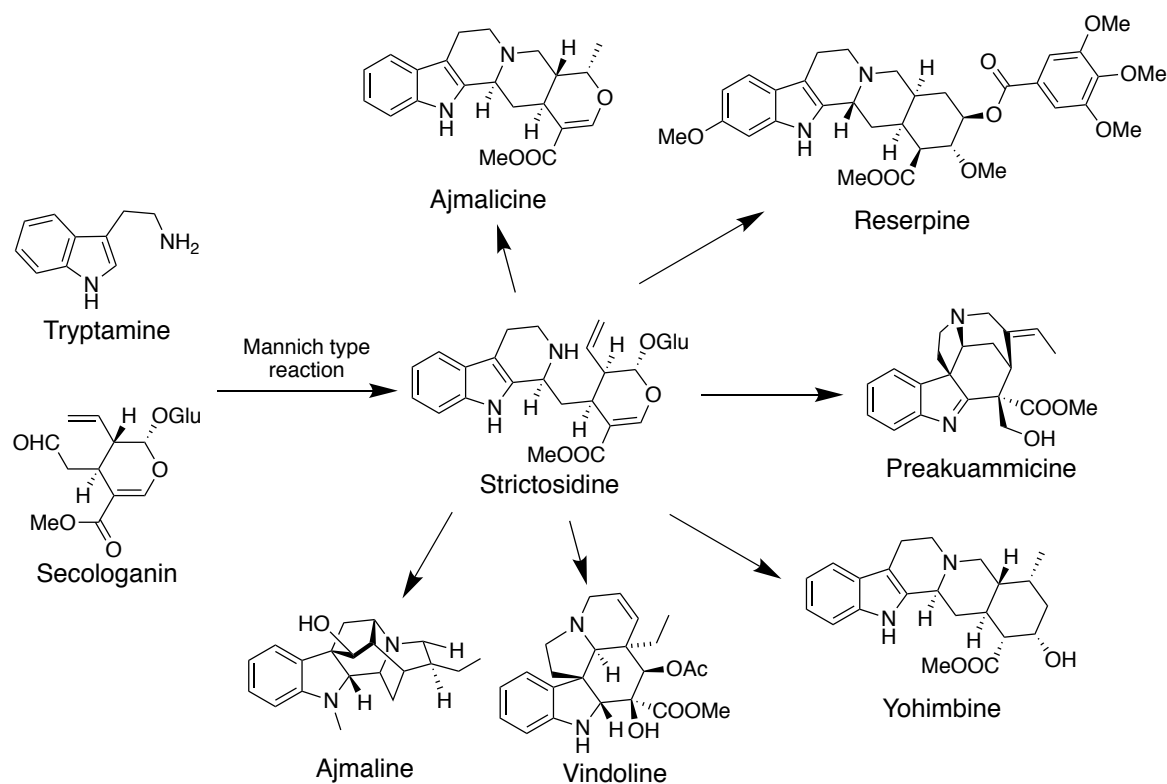


Figure 8. モノテルペンインドールアルカロイドの生合成

同様に、多様な構造と有用な生物活性を有するテルペノイドアルカロイドも限られた前駆体から生合成されている。例えば、トリカブト (*Aconitum carmichaelii*) には 90 種以上のジテルペンアルカロイドが含まれているが、aconitine や hetisine をはじめとしたこれらの化合物は全て *ent*-kaurene の構造に由来している (Figure 9).¹⁸⁻²¹

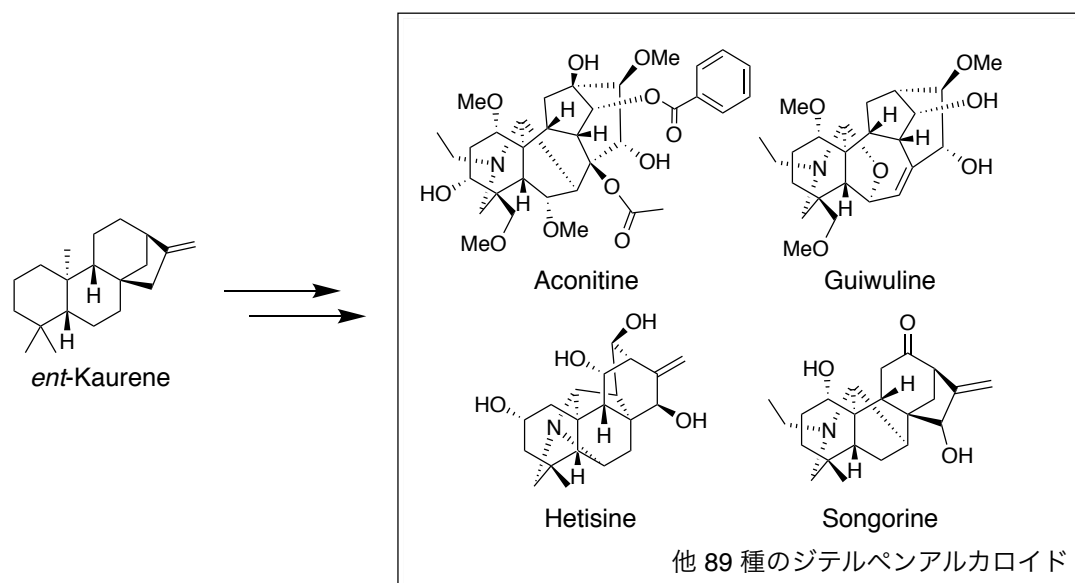


Figure 9. *Aconitum carmichaelii* に含まれるジテルペンアルカロイドの例

以上の背景から，生合成では前駆体とならない炭素骨格や窒素源を用いて，非天然型骨格を有するアルカロイド型化合物群を構築できれば，既存の医薬品や天然物では満たされていない新たなケミカルスペースの創出が可能であり，このようにして構築された化合物ライブラリーは有用な医薬品シードの探索源となることが期待できる．

非天然型骨格を有するアルカロイド型化合物ライブラリー構築にあたり，中員環構造を有する天然物に着目した．中員環や大環状構造を含む骨格は，分子内渡環反応などにより様々な天然物の生合成前駆体となることが知られている.²²⁻²⁴ 例えば抗がん剤の ingenol や paclitaxel は，cembrene 骨格から構築される tigliane 骨格と taxadiene 骨格をそれぞれ基盤として生合成されている (Figure 10).^{23,24} このことから，入手容易な中員環や大環状構造を含む化合物を基本骨格として用いることで，天然物様の骨格を有し，多様な環構造を有する化合物群を創出できると考えた．

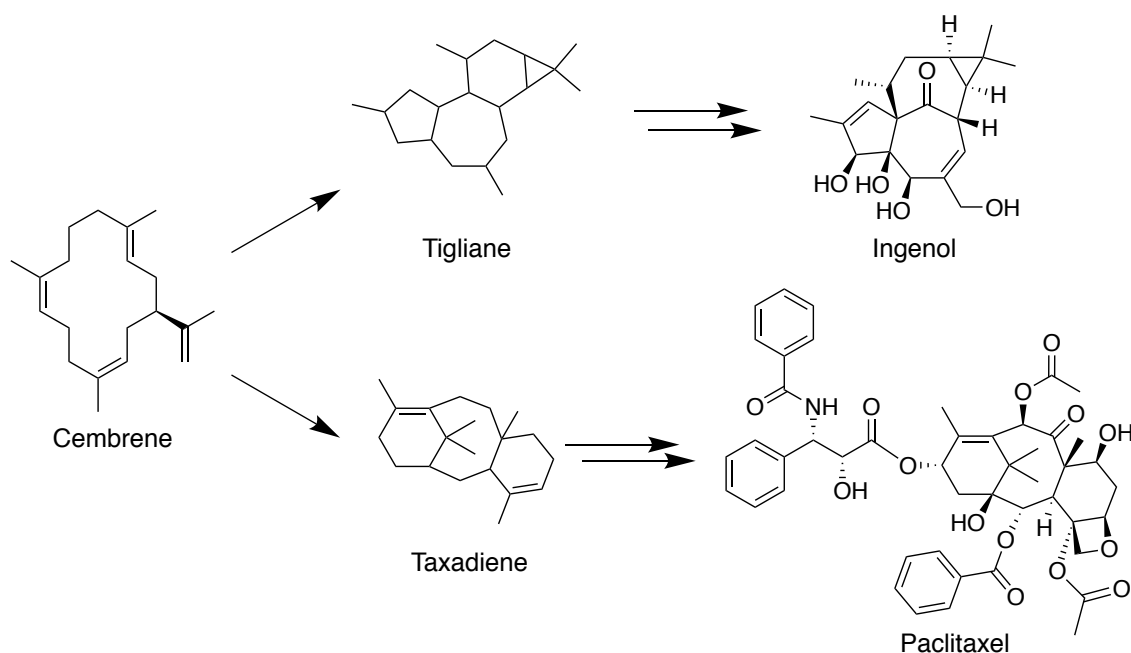


Figure 10. Paclitaxel および ingenol の生合成

本研究の戦略の模式図を Figure 11 に示した．本研究では，まず (a) 中員環天然物に対して窒素原子を導入する．その後天然物が元々有する官能基を利用して，(b) 分子内渡環反応による新たな環構造の構築や，(c) 導入した部分構造が有する官能基などを利用した環骨格の組み換えを行うことで，多様な環構造を有する化合物群の構築が可能である (Figure 11)．天然物が元々有する官能基や骨格の特徴に応じて，導入する部分構造や環骨格の組み換えに用いる反応を選択することで，様々な天然物に本戦略を適用できる．本戦略では天然物の基本骨格そのものを大きく変換するため，従来までの官能基変換などの単純な天然物の誘導体化とは異なり，既存の天然物誘導体ライブラリーとは異なったケミカルスペースの創出が可能であると期待できる．

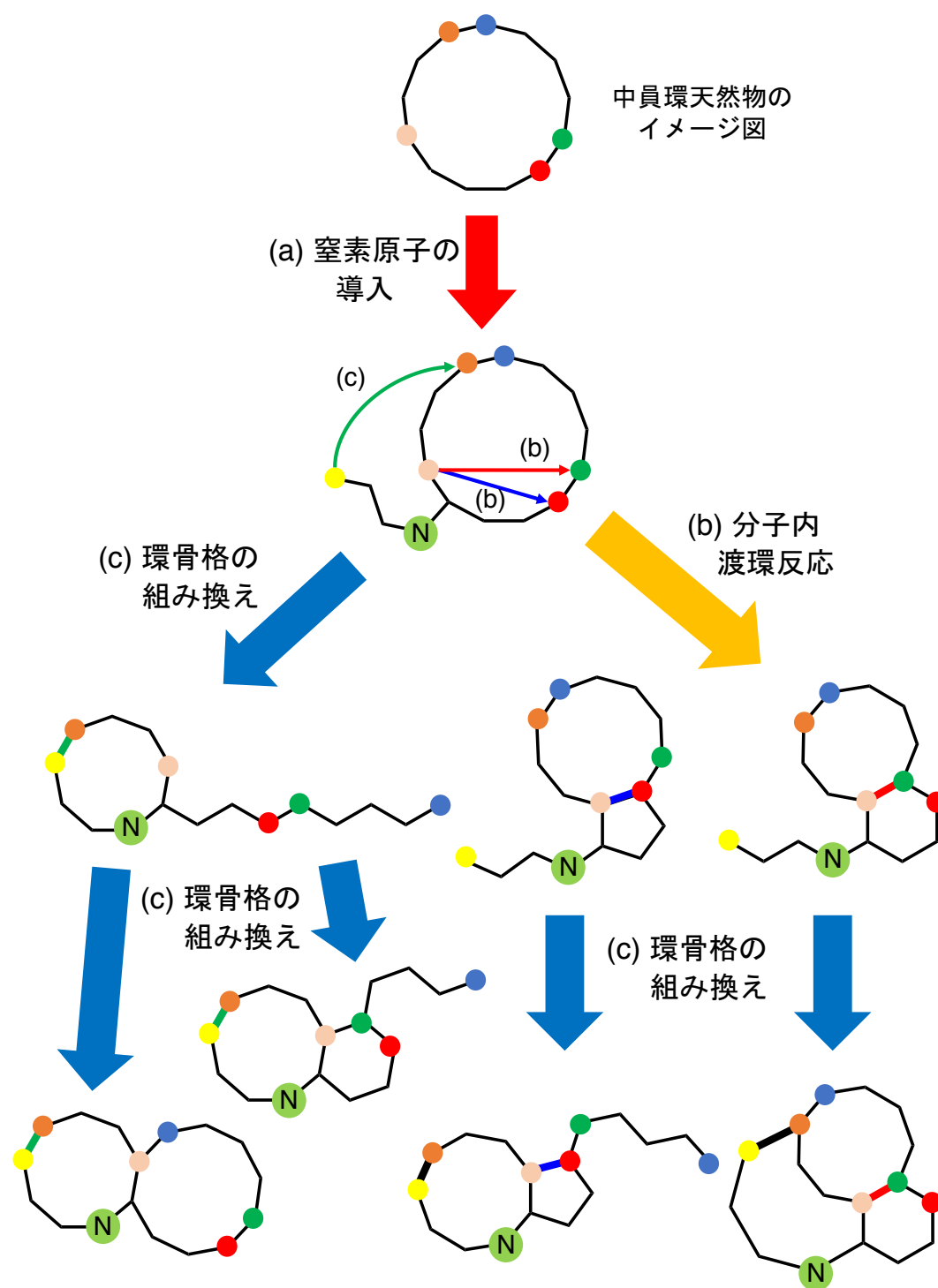


Figure 11. 本研究の戦略
(色の付いた丸は官能基を表す)

以上のような戦略をもとに、第1章では11員環構造を有するセスキテルペンである humulene の構造を基盤として,²⁵ 窒素原子の導入と分子内 C-C 結合形成

による非天然型テルペノイド骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物群の合成を行った (Figure 12). その結果, humulene 骨格の二重結合を取り除くことにより立体配座を変化させることで, 非天然型テルペノイド骨格を有する **1-4** や天然でも稀な salvialane 骨格を有する **5-9** を合成した (Figure 13).

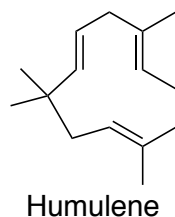


Figure 12. Humulene の構造

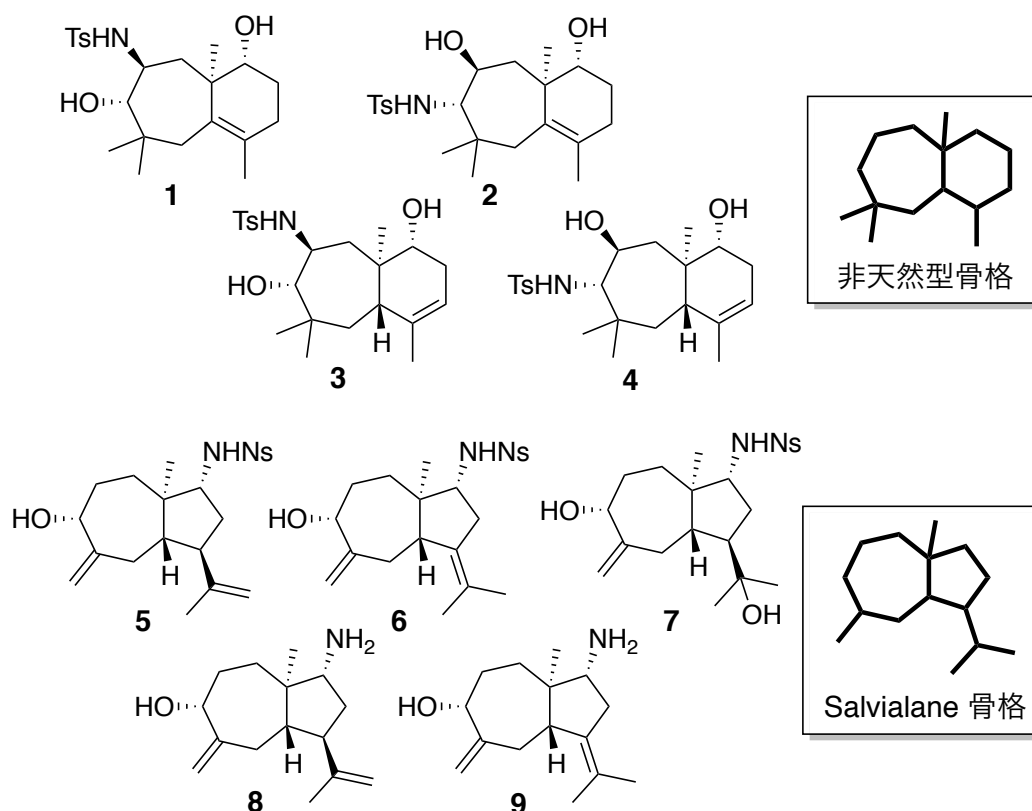


Figure 13. 第 1 章で得られた非天然型テルペノイドアルカロイド型化合物群

第 2 章では第 1 章とは異なり, 分子内 C-O 結合形成とオレフィンメタセシス反応による環骨格の組み換えを用いた戦略に基づき, humulene 骨格を基盤としてテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築を行った. Humulene

をエポキシ化により活性化した humulene diepoxide **10** に対して種々のアニリンを作用させ、さらに得られた化合物に対して humulene 骨格に残る二重結合と導入したアニリンが持つアルケニル基を利用したオレフィンメタセシス反応を用いた環骨格の組み換えにより、以下に示す骨格を含む化合物ライブラリーを構築した (Figure 14).

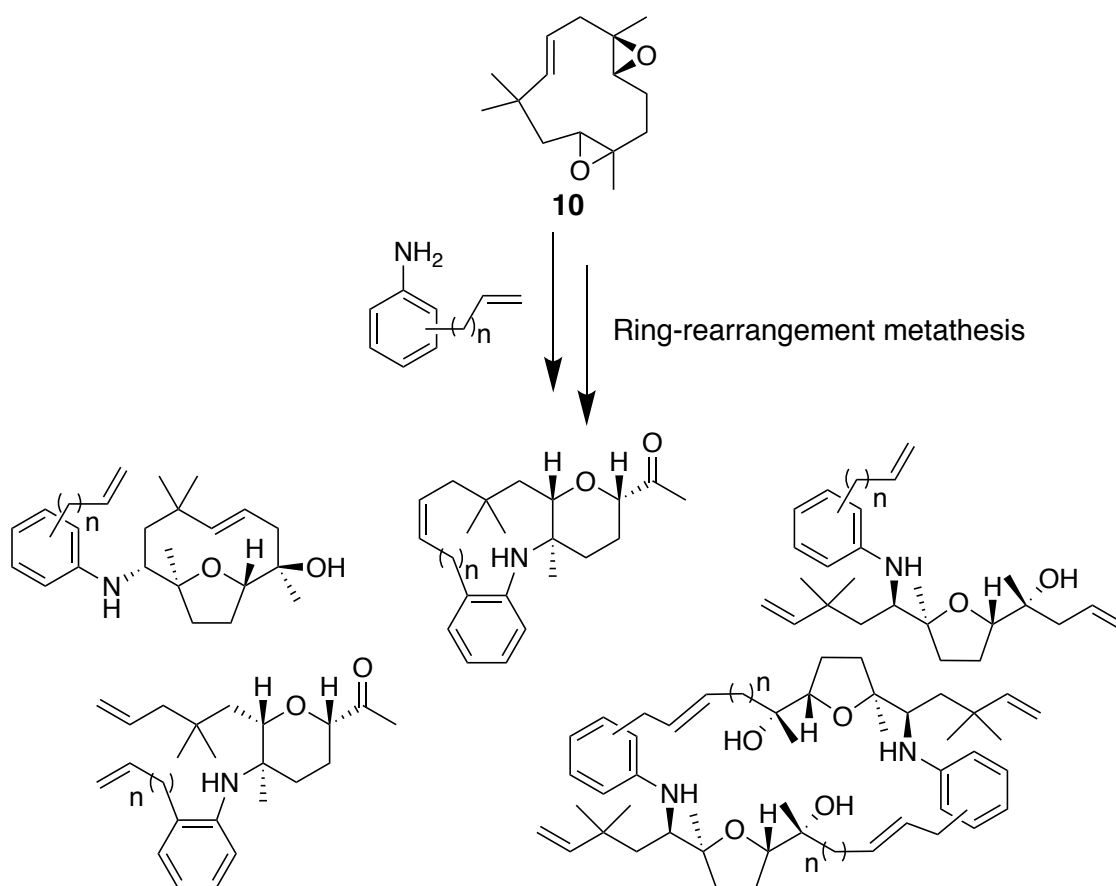


Figure 14. 第2章で得られたテルペノイドアルカロイド型化合物群の骨格

第1章および第2章のテルペノイドである humulene を用いた検討から、窒素原子の導入と環骨格の組み換えを行う本戦略は多様な構造を有する化合物ライブラリーを構築する手法として有用であることが示された。そこで、本戦略をテルペノイド以外の中員環天然物へと適用するため、第3章ではマクロライドである brefeldin A の構造を基盤としてアルカロイド型化合物群の構築が可能であるか検討を行った。²⁶ Brefeldin A が有するヒドロキシ基と環状ラクトン構造を利用して、アミノ酸構造の導入とエステル-アミド交換による非天然型 PKS-

NRPS (polyketide synthetase-nonribosomal peptide synthetase) ハイブリッド型骨格の構築を検討した。その結果、GABA (γ -aminobutyric acid) もしくは 6-アミノヘキサン酸を導入した基質 **11**, **12** および **13** からエステル-アミド交換により環骨格が組み換わった化合物 **14**, **15** および **16** をそれぞれ得た。このことから、brefeldin A の構造を基盤として非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の創出が可能であることが示された (Figure 15)。

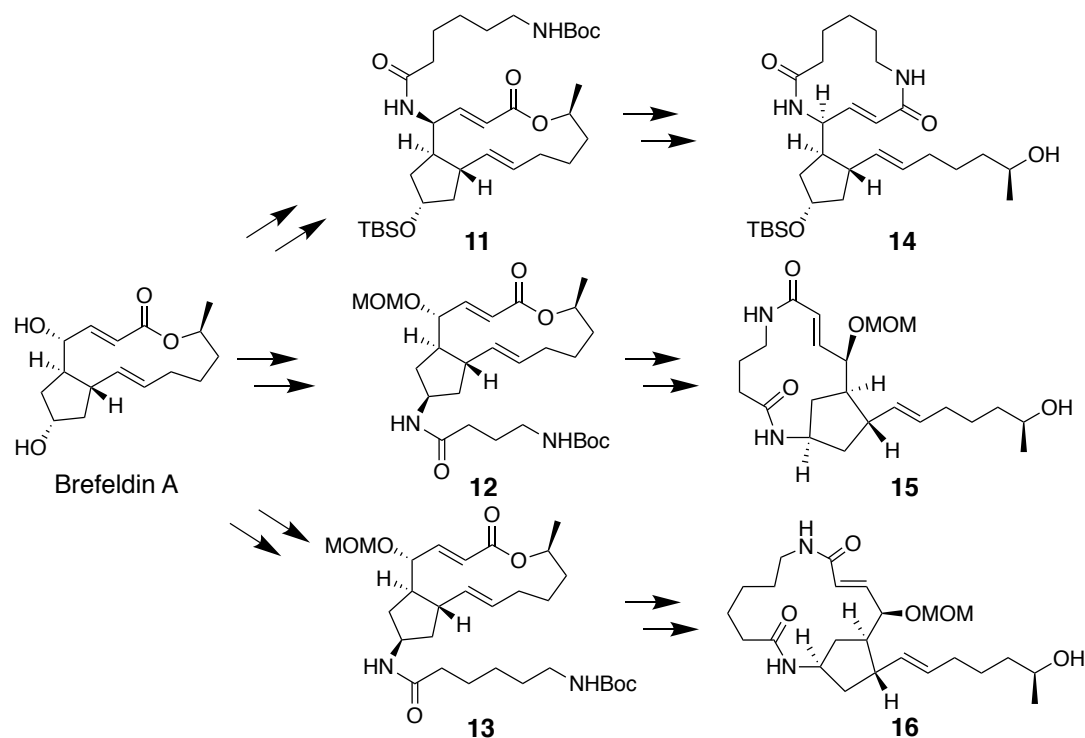


Figure 15. Brefeldin A の構造を基盤とした非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の創出

第 4 章では、前章までに得られた化合物群の創薬研究に対する有用性を確かめるために、ケモインフォマティクスの手法を用いた構造多様性の評価および生物活性試験による評価を行った。ケミカルスペースの広がりを表す PCA を用いた評価から、本研究により得られた化合物群は既存の医薬品や天然物とは異なるケミカルスペースを有していることが示された。また、化合物の構造の空間的な広がり进行评估する PMI (Principal Moment of Inertia) を用いた解析からは、本ライブラリーの化合物群は高い三次元性を有していることが明らかとなった。

生物活性試験からは、脂肪酸の β 酸化を担う遺伝子である CPT-1 (carnitine

palmitoyltransferase-1) の遺伝子発現を促進する **17** や脂質代謝の制御に関わる PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) の働きを阻害する **3** を見出した。また、骨代謝に関わる破骨細胞の TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase) 活性を測定することにより、**17** は破骨細胞の分化を阻害することを見出した (Figure 16)。以上の評価の結果から、本研究により構築された化合物ライブラリーは、創薬研究において有用な医薬品シードの探索源となることが示された。

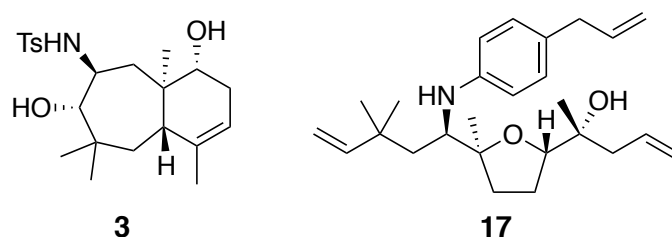


Figure 16. 化合物 **3** および **17** の構造

第1章 Humulene 骨格と分子内 C-C 結合形成を基盤とした テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築

第1節 テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築戦略

Humulene は、ホップ (*Humulus lupulus*) やテンダイウヤク (*Lindera aggregata*) に含まれるセスキテルペノイドで,²⁵ 3つの *E*-オレフィンを含む 11 員環構造を有する (Figure 17). 序論で述べたように, テルペノイドアルカロイドの生合成に用いられるテルペノイド骨格は限られており, humulene 骨格はこれらの生合成前駆体とはならないテルペノイド骨格である. すなわち, humulene 骨格を基盤として窒素原子の導入を行い, 多様な環構造を有するテルペノイドアルカロイド型化合物群を構築できれば, 新たなケミカルスペースを有し, 創薬研究に有用な化合物ライブラリーとなることが期待できる. 本章では窒素原子の導入の後, 分子内 C-C 結合を形成することにより, 非天然型テルペノイド骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物群の構築を行った.

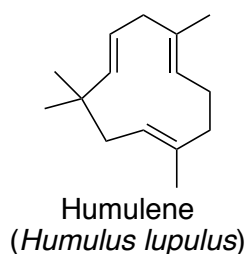


Figure 17. Humulene の構造

Humulene 骨格を有する天然物は, 大量入手の容易さから化学反応を用いた誘導体化により様々な骨格構築の原料として用いられている.²⁷⁻³⁰ 例えば Hanson らは, humulene epoxide II を tetracyanoethylene で処理することで C7-C9 位間で C-C 結合を形成し, bicyclo[8.1.0]undecane 骨格および tricyclo[7.2.0.0^{2,4}]undecane 骨格を有する化合物 **18** および **19** をそれぞれ合成した (Figure 18A).²⁷ Kitayama らは, humulene 骨格の C8 位に共役カルボニル基を有する zerumbone を基盤として, 様々な骨格を構築している.^{28,29} 例えば, *m*CPBA と Me₂NH で処理した zerumbone に対して求核剤を作用させることにより asteriscane 類縁体 **20** の合成

や,²⁸ zerumbone の臭素化の後に水酸化カリウムで処理することで、グラム陽性菌に対する抗菌作用を有する環骨格が開裂した化合物 **21** を合成した (Figure 18B).²⁹ また Appendino らは、zerumbone を基盤にした Nazarov 反応により、用いるルイス酸に応じて様々な骨格を有するイソプレノイド型化合物 **22–24** を合成した。³⁰

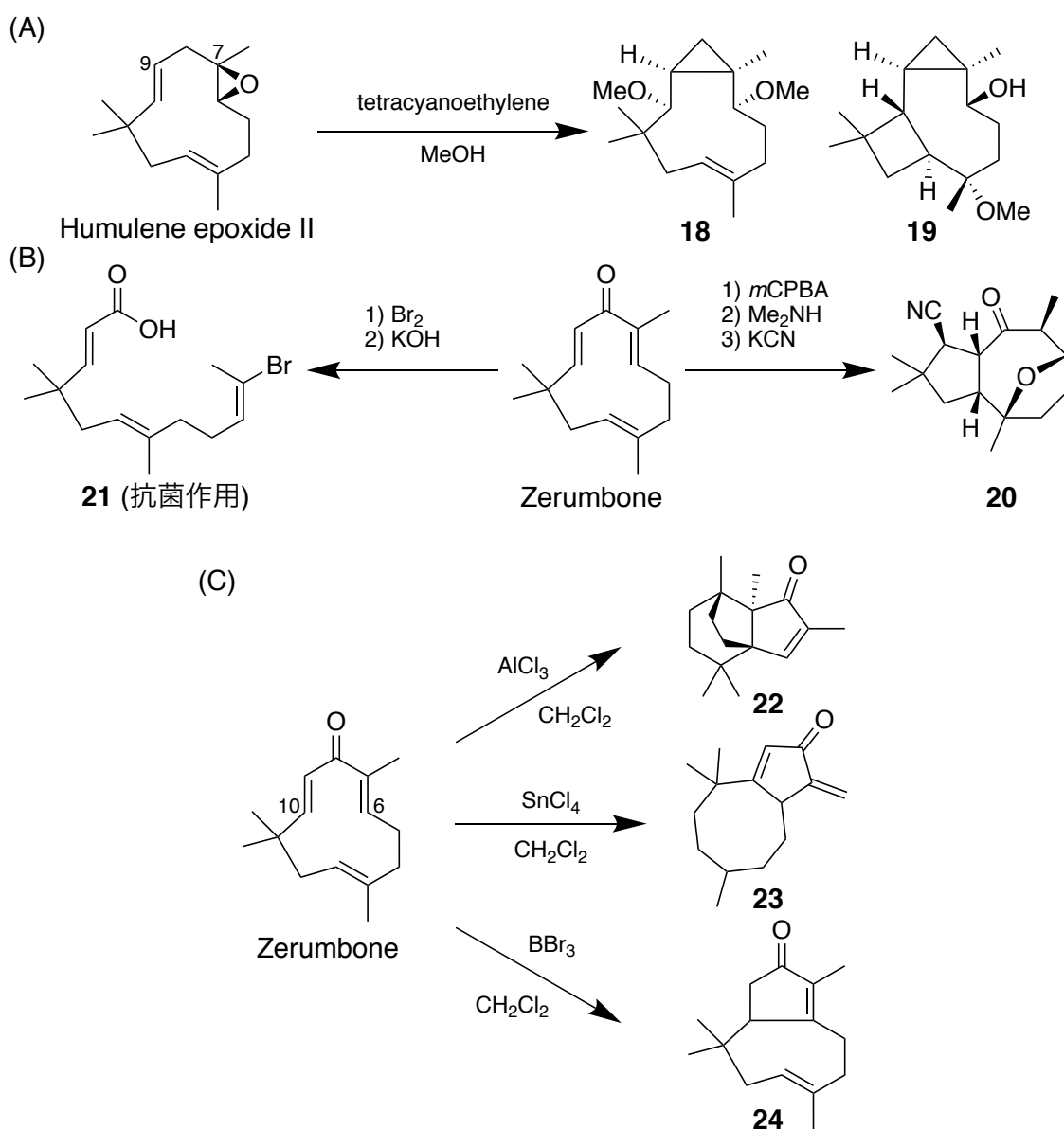


Figure 18. (A) Humulene epoxide II および (B, C) zerumbone を利用した新規骨格構築の例

上記の例のように humulene 骨格を基盤にして多様な骨格が構築されているが、通常ルイス酸などによる活性化のみでは、限られた位置での分子内渡環反応が進行する。例えば Hanson らの例では、C7–C9 位間の C–C 結合形成が起こっており (Figure 18A), Appendino らの例では、C6–C10 間での C–C 結合形成をトリガーとして、その後の転位反応により骨格が構築されている (Figure 18C).

以上の知見から、humulene 骨格の二重結合を取り除くことによって humulene 骨格の立体配座が変化し、これまでは反応が起こらなかった位置での分子内渡環反応が可能になると考えた。この考えのもと本章では、窒素原子の導入と分子内 C–C 結合を形成することにより非天然型骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物群の構築を行った。

Humulene 骨格を基盤に分子内 C–C 結合を形成する反応として、ルイス酸による二重結合の求電子環化を用いることとした。本反応は、電子豊富な二重結合とエポキシドなどの電子求引性官能基を利用して C–C 結合を形成する反応である。特にテルペノイドなど連続した環構造を有する天然物の合成においてその威力を発揮しており、精密に設計された前駆体から目的とした複雑な環構造を構築できる。³¹⁻³³ 例えば Corey らは、環化前駆体 **25** を合成し、これを MeAlCl₂ で処理することにより一挙に五環式骨格を構築している。その後、種々の変換を経ることで β -amyrin, erythrodiol, oleanolic acid の合成を達成した (Figure 19A).³² また、Shenvi らは、直鎖化合物 **26** または **27** に対して最適化されたルイス酸条件下で反応を行うことで、**26** からは β -funebrene および β -cedrene を、**27** からは cumacrene および dunnienoic acid をそれぞれ合成した (Figure 19B).³³

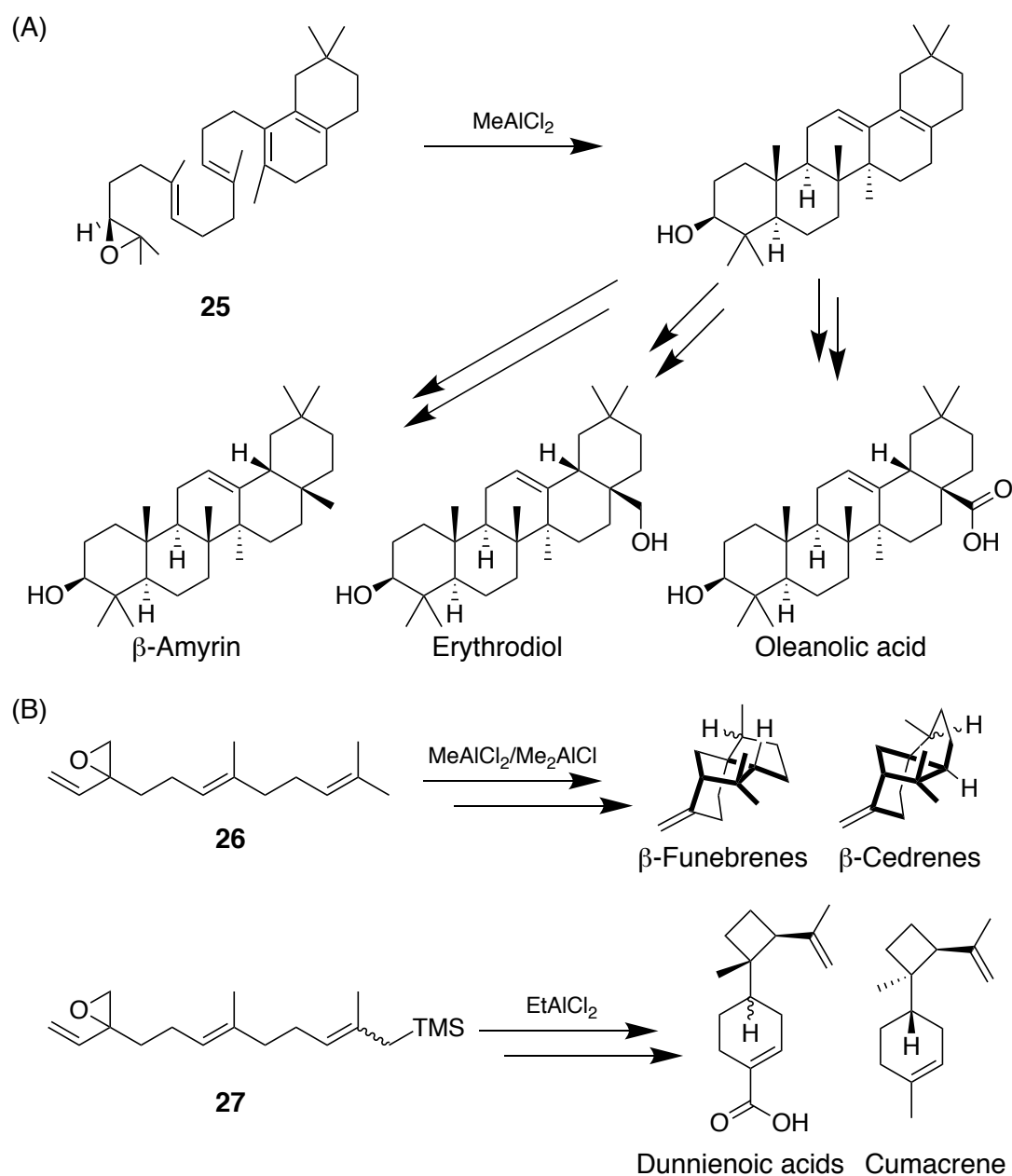


Figure 19. 求電子環化反応による天然物骨格の構築

本戦略においては、humulene 骨格のいずれか 1 つの二重結合の立体配座の固定化を解消し、残った二重結合のうち 1 つをエポキシドなどの電子求引性の官能基へと変換することで、目的とする位置で分子内環化を起こすことができると考えた。Figure 20 に示すように構築を目指す骨格として、天然において構築例の無いテルペノイド型骨格である **29** および **31** の骨格を設定した。例えば、C9–C10 位の二重結合を解消し、C6–C7 位の二重結合をエポキシドなどの官能

基へと変換した **28** をルイス酸で処理することで、C2–C7 位間で C–C 結合が形成され、**29** が得られると期待できる (Figure 20a). 同様に **31** は、C6–C7 位の二重結合を解消し、C2–C3 位の二重結合をエポキシドなどの官能基へと変換した **30** から得られると期待できる (Figure 20b).

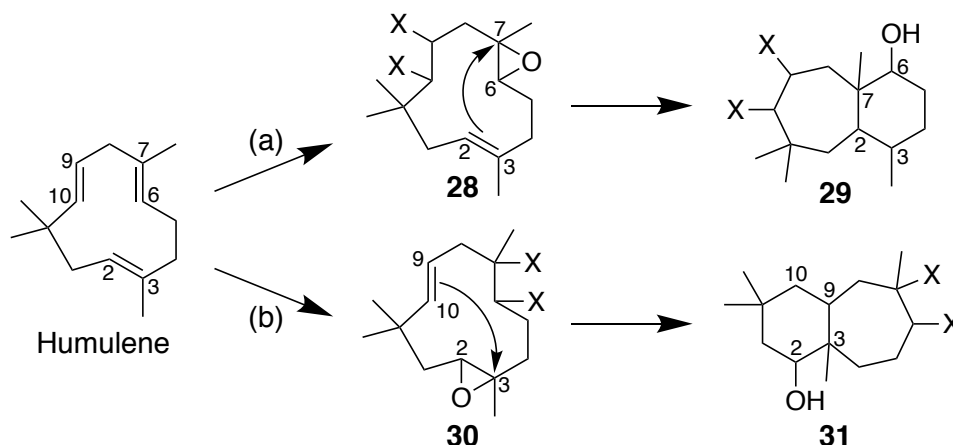
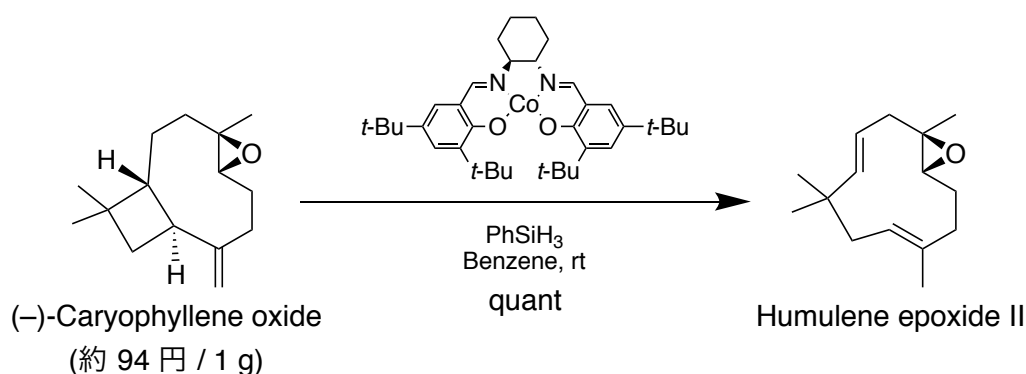


Figure 20. Humulene 骨格を基盤にした非天然型テルペノイド骨格の構築

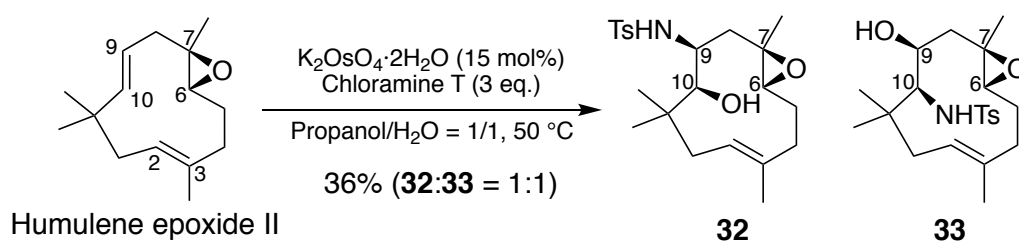
本研究で用いる humulene 骨格を有する天然物として、humulene epoxide II を選択した。Humulene epoxide II は天然品を安価に入手容易な (–)-caryophyllene oxide から、Jacobsen 触媒を用いたオレフィンの異性化反応により定量的に変換することができる (Scheme 1).³⁴ (–)-Caryophyllene oxide のような光学活性な天然物を原料として用いることで、光学活性な生成物を得ることができる。



Scheme 1. Humulene epoxide II の合成

Figure 20 の戦略に示した **28** および **30** の骨格を合成するため、humulene が有する二重結合の解消と窒素原子の導入反応として、アミノヒドロキシ化とアジリジン化を選択した。Humulene epoxide II に対してそれぞれの反応を行い、目的とした **28** および **30** の骨格へと誘導を試みた。

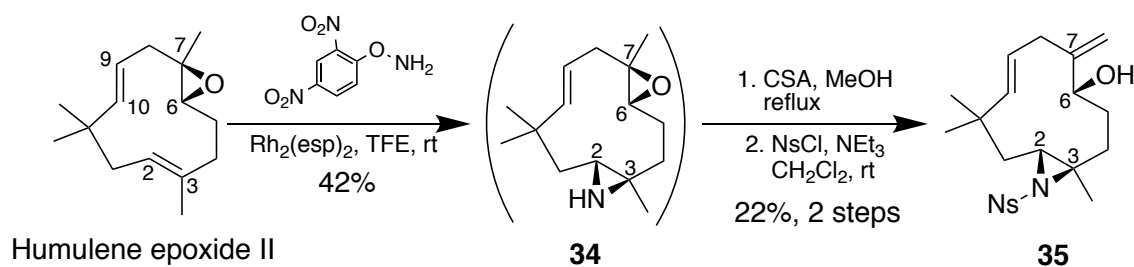
Humulene epoxide II に対して、chloramine T 存在下オスミウム酸カリウムを使用させると、C9–C10 位の二重結合が位置および面選択的にアミノヒドロキシ化された位置異性体 **32** および **33** を混合物として得た (Scheme 2)。なお、これらの化合物の分離は困難であったため、**32** および **33** の平面構造ならびに立体構造は、次節で述べるこれらをルイス酸で処理した生成物 **1–4** の構造から予想した (P.26; Scheme 4)。



Scheme 2. Humulene epoxide II のアミノヒドロキシ化

一方、humulene epoxide II に対して、ロジウム触媒とヒドロキシアミンを用いたアジリジン化を行ったところ、主生成物として C2–C3 位がアジリジン化された **34** がジアステレオマー混合物として得られた。ここでは副生成物として C9–C10 位がアジリジン化された化合物も得られているが、カラムクロマトグラフィにより分離した。続いて、CSA を用いたエポキシドの開環とアジリジンの活

性化のために *N*-Ns 化を行い，単一のジアステレオマーとして C6–C7 位の二重結合が解消された化合物 **35** を得た (Scheme 3). 相対立体配置については，第 3 節で述べる **35** をルイス酸で処理した生成物 **5–7** の構造から推測した (P.29; Scheme 5).



Scheme 3. Humulene epoxide II のアジリジン化

これらの検討の結果から，C9–C10 位の二重結合解消のための反応としてアミノヒドロキシ化を，C6–C7 位の二重結合を解消した骨格構築のための反応としてアジリジン化を選択した．次節では **32** および **33** を用いて非天然型テルペノイド骨格 **36** の構築を (Figure 21a)，第 3 節において **35** を用いて **37** の構築を目指した (Figure 21b).

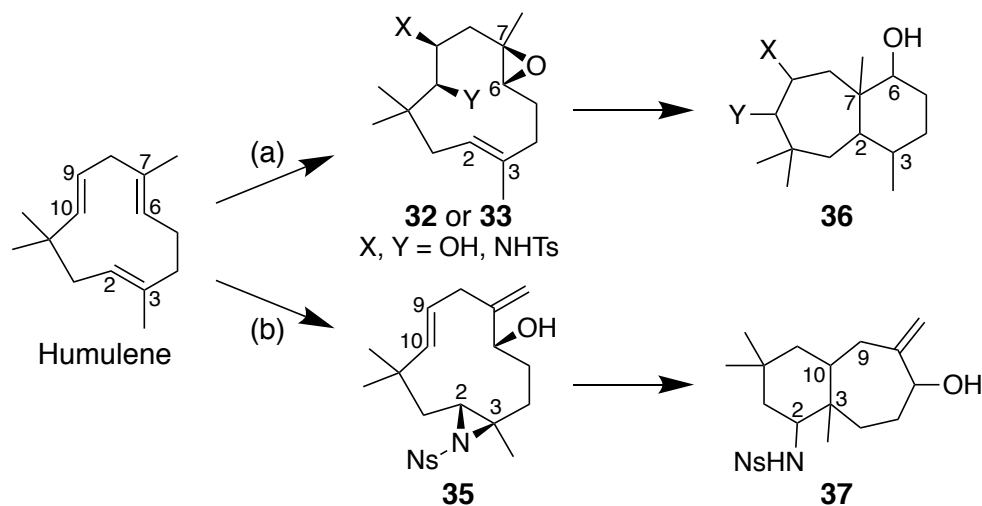


Figure 21. 化合物 **32**, **33** および **35** を用いた非天然型テルペノイド骨格の構築

第2節 非天然型テルペノイド骨格を有する

テルペノイドアルカロイド型化合物の合成

本節では前節において述べたように、アミノヒドロキシ化により C9–C10 位の二重結合が解消された **32** および **33** を用いて、**36** の骨格の構築を検討した (Figure 22).

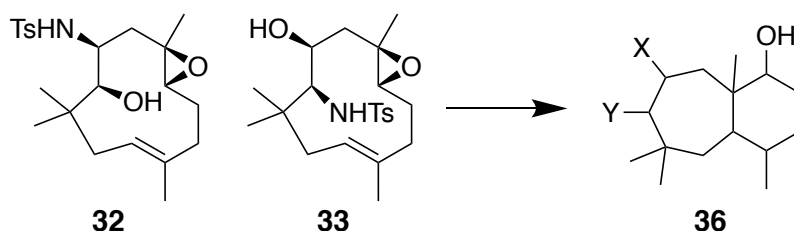


Figure 22. 化合物 **32**, **33** および **36** の構造

アミノヒドロキシ化の C9–C10 位におけるアミノ基とヒドロキシ基の位置選択性の向上を目指し、リガンドとして (DHQD)₂AQN および (DHQ)₂AQN をそれぞれ用いて検討を行ったが、位置選択性は変化せず、収率が著しく低下した。オスミウム原子に嵩高いリガンドが配位することで、C9–C10 位の二重結合へ近づきにくくなったためと考えている。反応温度については、室温と 50 °C で生成物を比較しても、面選択性やアミノヒドロキシ化の位置選択性に変化を与えなかったため、より反応速度が速い 50 °C の条件を採用した。

アミノヒドロキシ化の C2–C3 位と C9–C10 位の二重結合の位置選択性は、Me 基が存在する C2–C3 位よりも C9–C10 位の二重結合がより空いているために選択性が出たと考えている。

一般的に、シンコナルカロイド骨格を含むリガンドとオスミウム触媒を用いてジヒドロキシ化やアミノヒドロキシ化を行うと、ジヒドロキニーネとジヒドロキニジンを含むリガンドで面選択性が逆転することが知られている。³⁵ 一方で、分子内の酸素官能基などが面選択性に影響を与えることが知られている。³⁵ 例えば Brimacombe らは、**38** のような α,β -不飽和エステル誘導体に対して四酸化オスミウムによるジヒドロキシ化の検討を行った。DHQD-CLB および DHQ-CLB をそれぞれリガンドとして用いた場合、選択性に差が出るものの **39** が主

生成物として得られ、面選択性の逆転が起こらなかった (Figure 23).³⁶ この例のように、基質によってはリガンドによって面選択性の逆転を起こすことができないことが分かる。本研究でアミノヒドロキシ化の基質として用いた humulene epoxide II は、3つの二重結合により歪んだ11員環構造を有すること、C6-C7位にエポキシドが存在することが特徴として挙げられる。これらの存在により面選択性が発現し、リガンドによる面選択性の変化が起こらなかったと考えている。

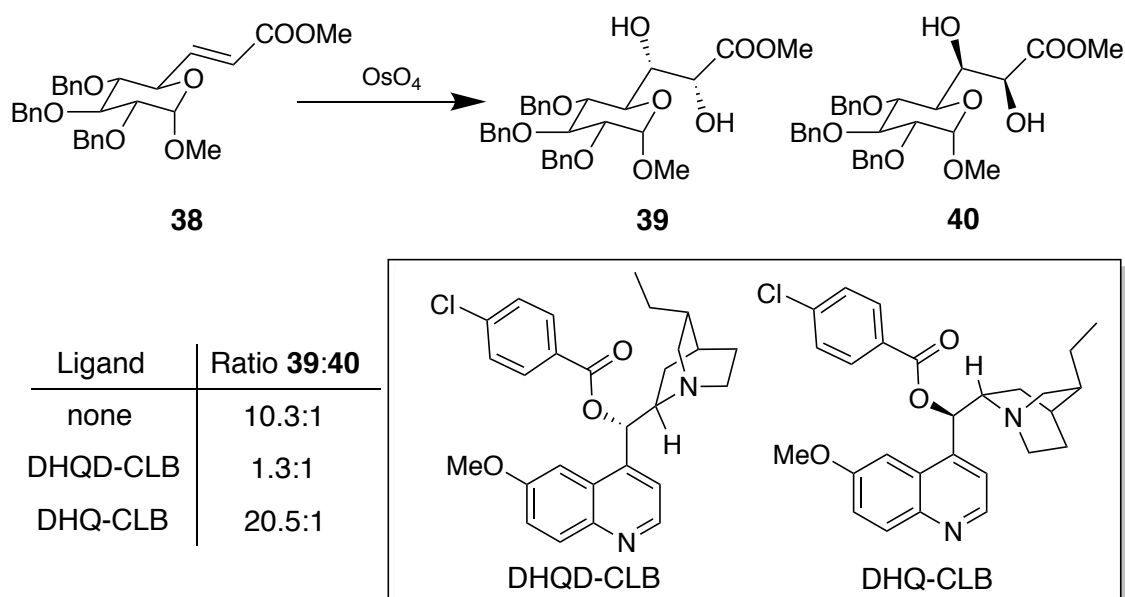
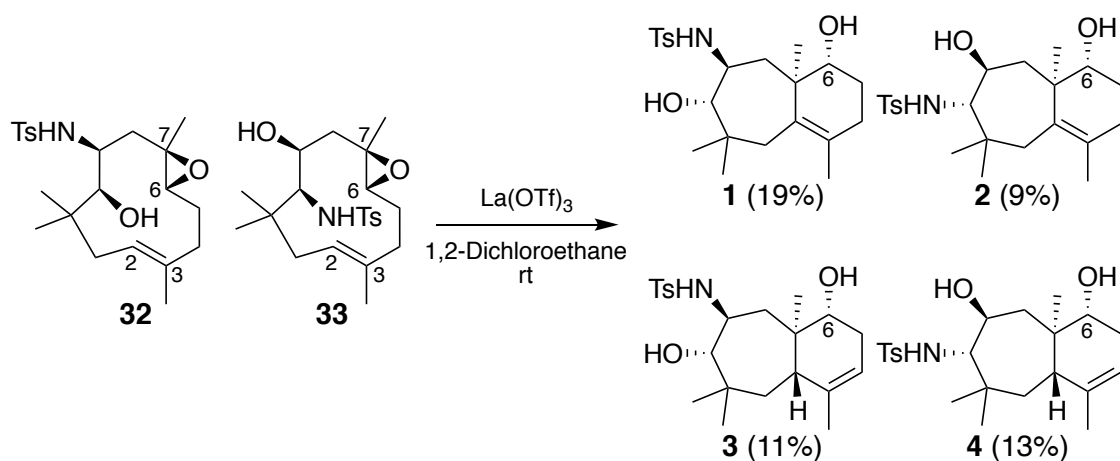


Figure 23. Brimacombe らによるジヒドロキシ化の検討

化合物 **32** および **33** を用いて分子内環化の検討を行った。化合物 **32** および **33** の混合物に、ジクロロエタン中、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ を作用させたところ、C2-C7 位間で C-C 結合を形成し、bicyclo[5.4.0]undecane 骨格を構築した化合物 **1-4** が得られた (Scheme 4)。用いるルイス酸については、原子半径の異なる金属トリフレートや $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ などを用いて検討し、最も良い収率を与えた $\text{La}(\text{OTf})_3$ を採用した。



Scheme 4. 非天然型テルペノイド骨格の構築

化合物 **1-4** の平面構造は、各種 NMR スペクトルおよびマススペクトルから決定した (Figure 24). また、これらの相対立体配置は、Figure 25 に示す **2** および **3** の NOESY 相関と同様の NOESY 相関が **1** および **4** にも観測されたことから決定し (Figure 25), 絶対立体配置については **32** および **33** の C6 位の絶対立体配置が保存されていることから、Scheme 4 に示す通りに決定した.

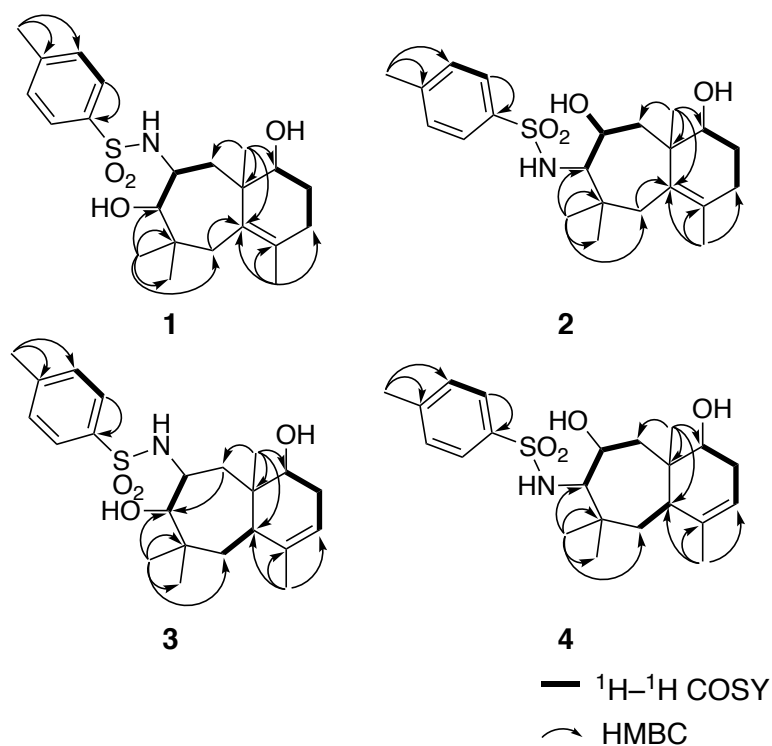


Figure 24. 化合物 1–4 の平面構造

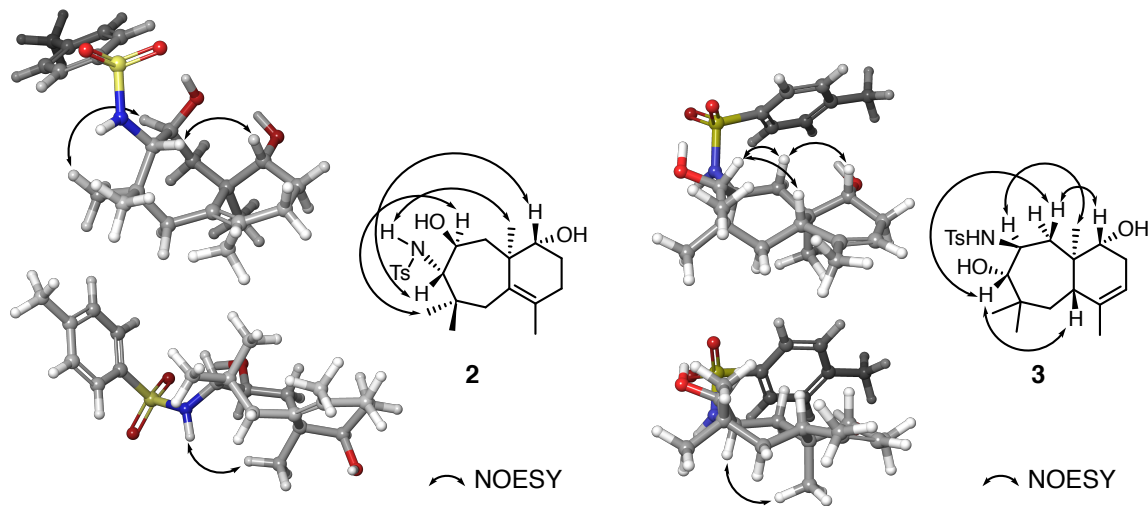


Figure 25. 化合物 2 および 3 の相対立体配置

化合物 1–4 の bicyclo[5.4.0]undecane 骨格は、以下のような機構により生成したと考えている。まず、化合物 **32** もしくは **33** のエポキシドがルイス酸により活性化される。その後、C2–C3 位の二重結合から求電子的な攻撃が起こり、C2–C7 位間で C–C 結合が形成される (Figure 26)。結合が形成される位置につい

では、C3 位で生じる 3 級カルボカチオンが C2 位に生じる 2 級カルボカチオンよりも安定であることや、ルイス酸性条件において、C7 位の方が C6 位よりもカチオンの安定性が高いためにこの位置での C-C 結合形成が選択的に起こったと考えている.³⁷ Bicyclo[5.4.0]undecane 骨格を含む本骨格は、天然においても合成的にも未だに構築例のないテルペノイド様骨格であった。そのため、既存の化合物とは異なる生物活性などを有していることが期待できる。

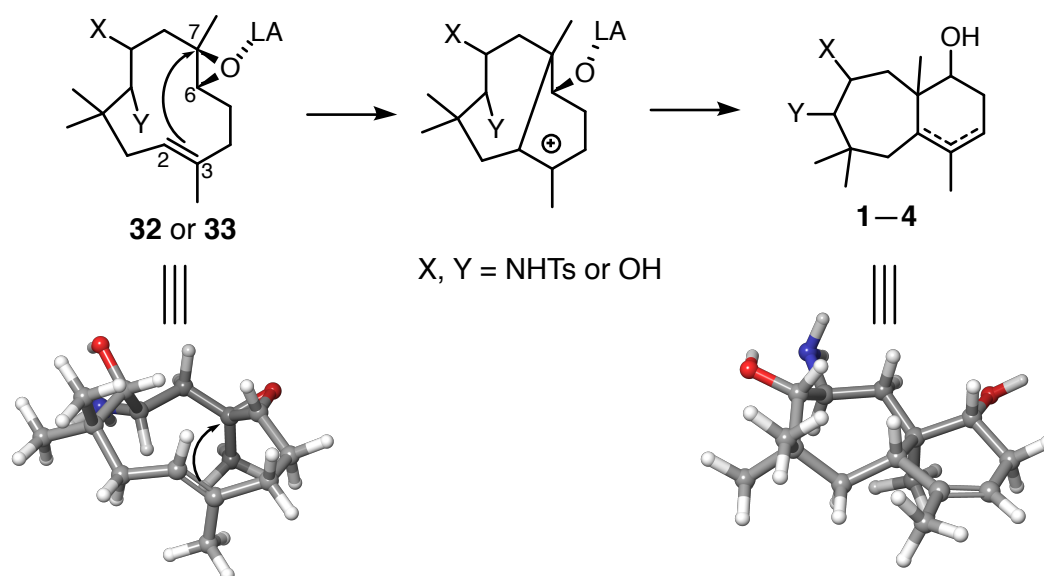


Figure 26. 化合物 1-4 の予想反応機構
(分子モデルにおいては、X = NH₂, Y = OH とした)

第3節 Salvialane 骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物の合成

本節では第1節で述べたように、アジリジン化により C6–C7 位の二重結合が解消された **35** を用いて、**37** の骨格の構築を検討した (Figure 27). アジリジン化による窒素原子の導入に加え、アジリジンがエポキシドのように電子求引性の官能基として働くことで、求電子環化を起こすことができると期待した。

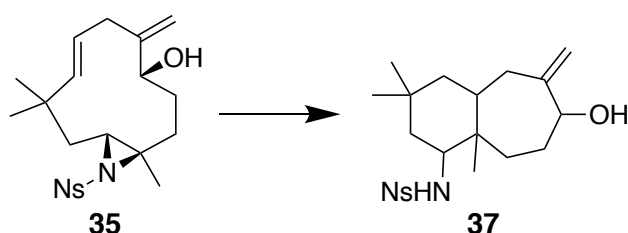
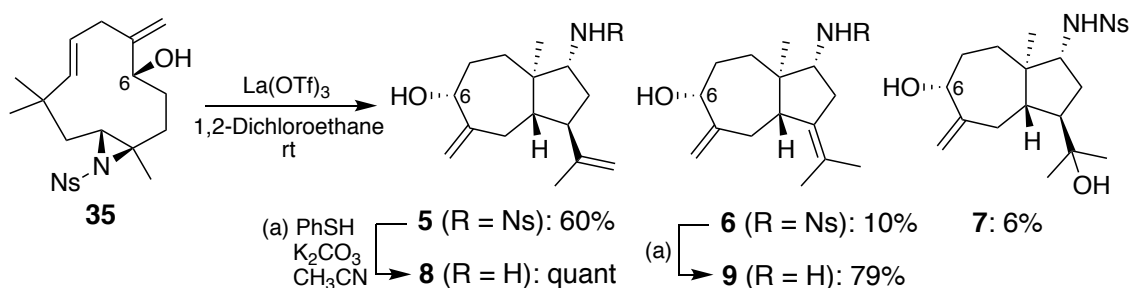


Figure 27. 化合物 **35** および **37** の構造

化合物 **35** に対して、ジクロロエタン中、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ を作用させたところ、予想とは異なり **37** のような骨格ではなく、bicyclo[5.3.0]decane 骨格を有する化合物 **5–7** が得られた (Scheme 5). これらの骨格は、天然でも稀な salvialane 骨格と呼ばれるテルペノイド骨格であった.³⁸ また、化合物 **5** および **6** はチオフェノールを用いて、Ns 基を除去することでそれぞれ **8** および **9** へと導いた. 用いるルイス酸については、前節と同様に原子半径の異なる金属トリフラートや $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ などを用いて検討し、最も良い収率を与えた $\text{La}(\text{OTf})_3$ を採用した.



Scheme 5. Salvialane 骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物の合成

化合物 **5–7** の平面構造は、各種 NMR スペクトルおよびマスマスペクトルから決定した (Figure 28). また、これらの相対立体配置は、Figure 29 に示す **5** の

NOESY 相関と同様の NOESY 相関が **6** および **7** でも見られたことから決定し (Figure 29), 絶対立体配置については **31** の C6 位の絶対立体配置が保存されていることから, Scheme 5 に示す通りに決定した.

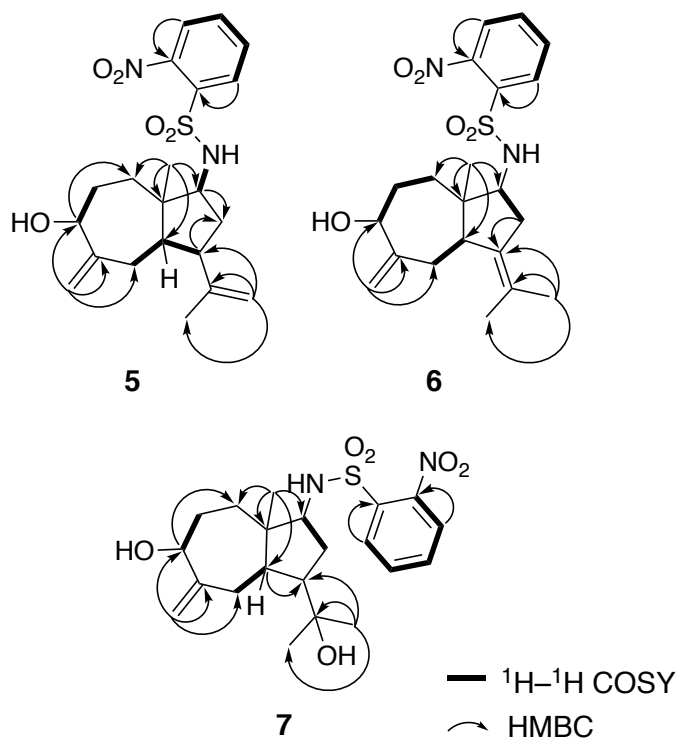


Figure 28. 化合物 **5-7** の平面構造

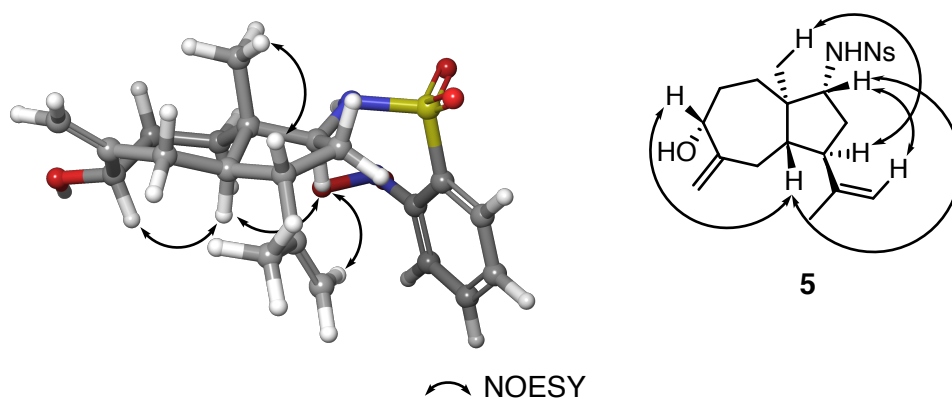


Figure 29. 化合物 **5** の相対立体配置

Salvialane 骨格を有する **5-7** の予想反応機構は次のように考えた. まず, 化合物 **35** のアジリジンがルイス酸により活性化された後, C3-C9 位間で C-C 結合が形成されると同時に, Figure 30A に太線の結合で示した C1-C11 間の結合が

1,2-アルキルシフトを起こすことで *salvialane* 骨格が形成されたと推測した (Figure 30A). 一方で Figure 30B に示したように, C10 位にカルボカチオンを生じた bicyclo[5.4.0]undecane 骨格を経由する機構が考えられる (Figure 30B). このようにカルボカチオン経由で *salvialane* 骨格が形成される反応機構は Vietmeyer や Ohe, Uemura らによっても提唱されているが,^{39,40} カルボカチオンを生じた場合にはアルキル基の転位に必要な軌道の重なりが起こらないため, Figure 30A で示した協奏的な機構により *salvialane* 骨格が形成されたと考えている.

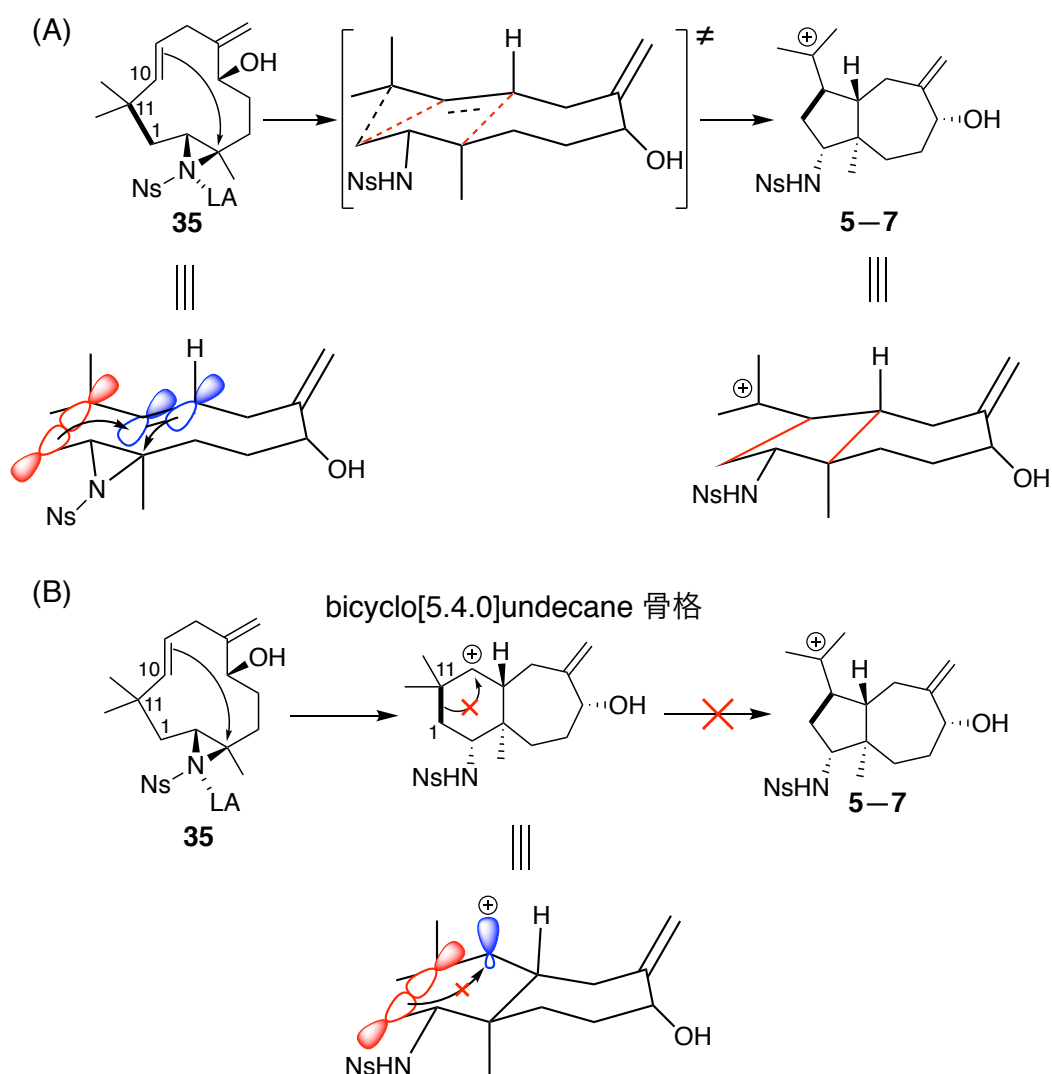


Figure 30. (A) 協奏的な機構による化合物 **5-7** の予想反応機構
(B) カルボカチオン形成を経由する化合物 **5-7** の予想反応機構

第4節 考察

Humulene 骨格の3つの二重結合のうち1つを取り除くことによって、これまで構築例のない非天然型のテルペノイド骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物の構築を目指した。Humulene epoxide II を出発原料とし、C9-C10 位間の二重結合を解消した化合物から、bicyclo[5.4.0]undecane 構造を有する非天然型テルペノイド骨格を有する **1-4** を (Figure 31a), C6-C7 位間の二重結合を解消した化合物から salvialane 骨格を有する **5-9** をそれぞれ合成した (Figure 31b).

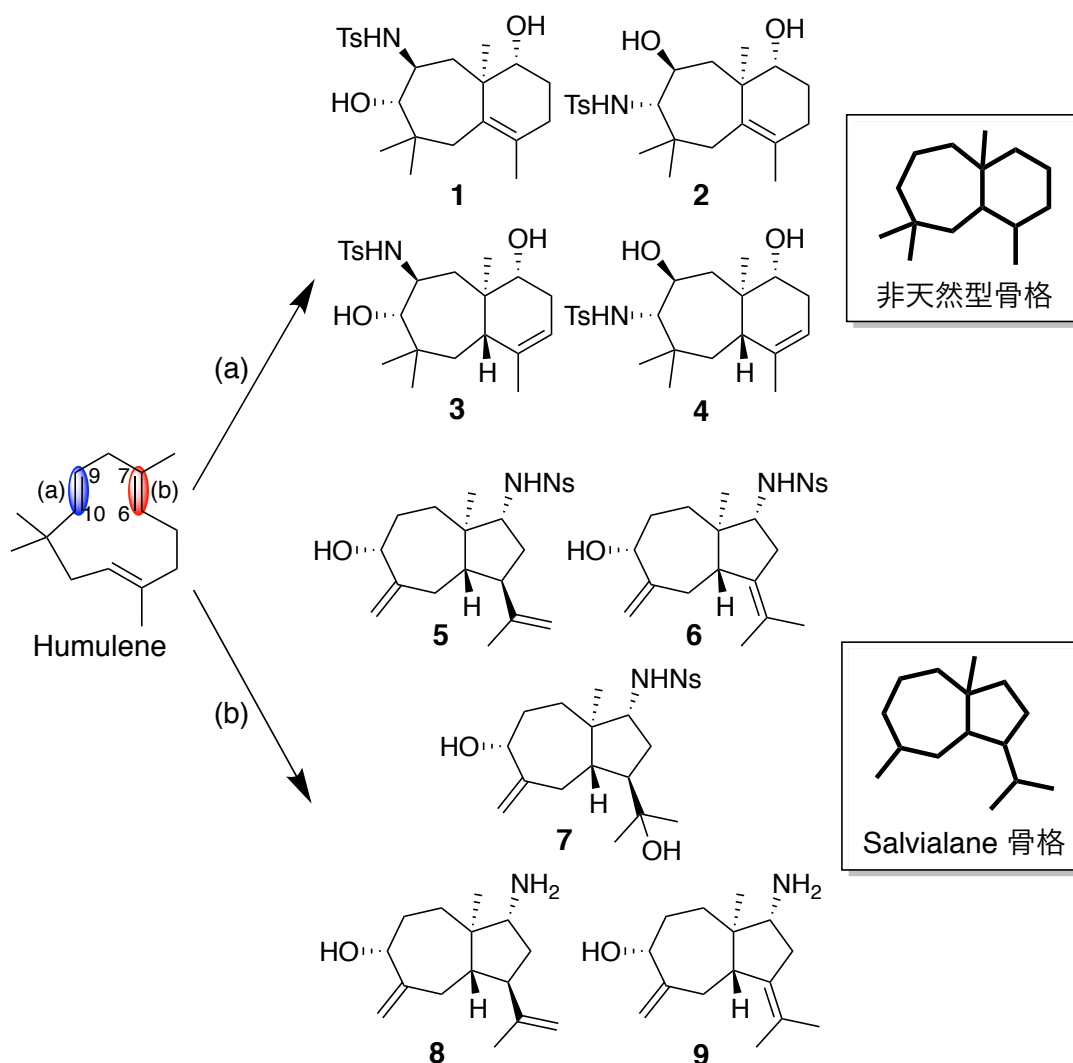


Figure 31. Humulene 骨格と分子内 C-C 結合形成による
テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築

本研究では非天然型テルペノイド骨格を有する **1-4** の合成に chloramine T を窒素源として用いたため、アミノ基が Ts 化された生成物が得られてきた。しかし、Ts 基の除去は容易ではなく、強塩基など激しい条件を必要とする。^{41,42} 今後本骨格を有する誘導体を合成するためには、容易に除去可能な保護基へと変更することが求められる。例えば、*tert*-butyl carbamate や 2-nitrobenzenesulfonamide と *tert*-BuOCl および NaOH を用いてアミノヒドロキシ化することで系中でクロラミンのナトリウム塩を生じ、これらがアミノヒドロキシ化の窒素源となることで容易に除去可能な *N*-Boc もしくは *N*-Ns 化された生成物をそれぞれ得ることができる (Figure 32).⁴³ これを基に、*N*-アルキル化などにより窒素原子上の置換基を変化させることで、さらなる誘導体の合成を行うことができる。

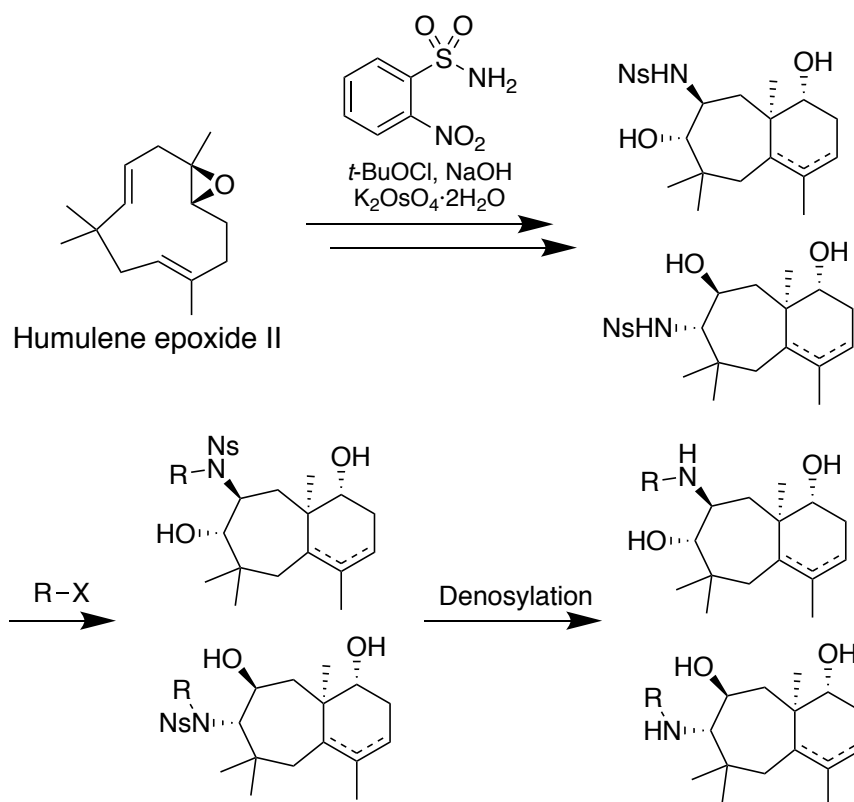


Figure 32. 2-Nitrobenzenesulfonamide を用いた場合の反応例

C6-C7 位間の二重結合を解消した化合物 **35** からは、salvialane 骨格を有する **5-9** を合成した。Salvialane 骨格を有する天然物の報告例は少なく、⁴⁴⁻⁵³ 例えば、セリ科の植物である *Sanicula lamelligera* から単離された saniculamoid B や、⁴⁵ シ

ソ科の植物の *Thymus camphoratus* から得られた homalomenol D などがある (Figure 33).⁴⁷ また、合成的に構築された例は 6 例あるのみであり,^{39,40,54-57} 本骨格を有する化合物について抗菌活性や抗 HIV 活性などを測定した報告はあるものの,^{44,45} 生物学的な研究はほとんどされていない。このことから、本戦略は salviolane 骨格の新たな構築法となり、本骨格を有する誘導体の供給を可能にできると期待できる。

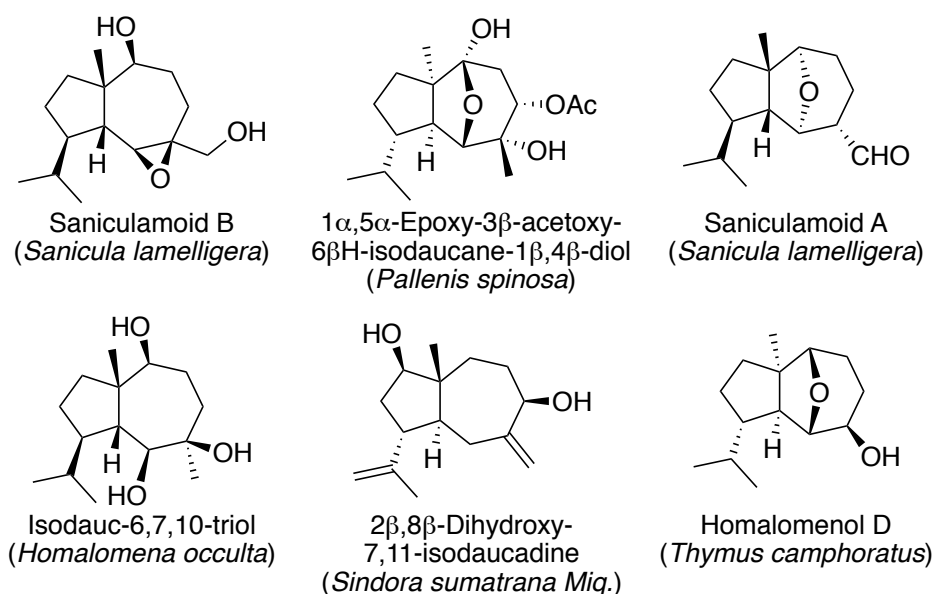


Figure 33. 天然から得られた salviolane 骨格を有する化合物の例

以上の結果から、humulene 骨格の二重結合による立体配座の制約を取り払うことは、新規骨格を構築するための有用な手法であると期待できる。また、本研究で構築された骨格に対して窒素原子が導入された化合物は存在せず、本戦略により得られたテルペノイドアルカロイド型化合物は新たなケミカルスペースを有し、医薬品リード化合物の有用な探索源となることが期待できる。本章において構築された化合物群について構造多様性および生物活性の評価を行ったので、第 4 章において詳細に述べる。

本研究の結果から、中員環や大員環状構造を有するポリエン化合物に対してエポキシ化やアジリジン化を行い、二重結合との位置関係を適切にコントロールすることで、非天然型の骨格を得ることができることが示された。本章では humulene 骨格を有する化合物に本戦略を適用したが、他の天然物に対しても適

用することで新たなケミカルスペースの創出が可能である。

例えば、14員環構造を有するジテルペンである **cembrene** に対して本手法を適用した例を Figure 34 に示す (Figure 34)。3つの二重結合のうちいずれか1つをエポキシドなどとして活性化し、その後二重結合との間で求電子環化を行うことで多様な骨格を有する化合物群を得られると期待できる。例えば、C3–C4位の二重結合をエポキシ化し **41** へと導いた後に、本研究と同様の環化を行うことで **44** や **45** のような骨格を有する化合物を得られると期待できる。さらに、環状構造や二重結合を多く含む天然物を原料として用いる利点として、本研究で **salvialane** 骨格が得られてきたように、当初想定していなかった反応が起こり得ることが挙げられる。そのため、Figure 34 に示した構造だけでなく、予想を超えた骨格が得られると期待できる。

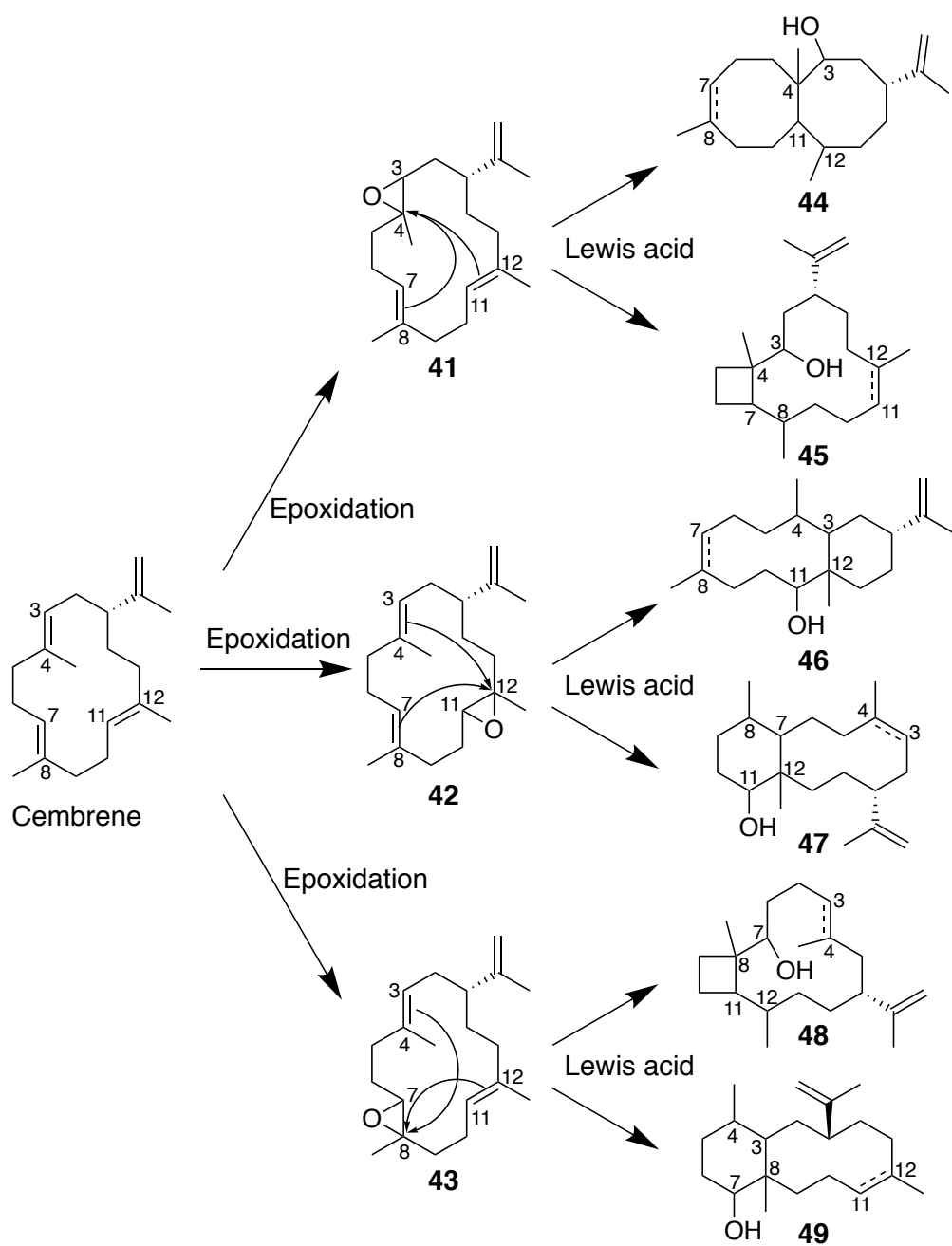


Figure 34. Cembrene に本戦略を適用した例

第2章 Humulene 骨格と分子内 C-O 結合形成を基盤とした テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築

第1節 テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築戦略

第1項 テルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築戦略

本章では第1章の分子内 C-C 結合形成戦略とは異なり，分子内 C-O 結合形成とオレフィンメタセシス反応による環骨格の組み換えを基盤とした戦略によりテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築を行う．酸素原子により架橋された構造を構築することで，第1章で構築された化合物群とは異なるケミカルスペースの創出が期待できる．

天然物の環構造を大きく変換した例として，Tochtrop らによる lanosterol と bryonolic acid を用いた例が存在している.^{58,59} Lanosterol と bryonolic acid に対するアリル位酸化と，B/C 環に共通する二重結合を酸化開裂することにより，テトラケトン体 **50** および **51** へと誘導した．化合物 **50** および **51** に対して，光照射による Norrish-Yang 反応を行うことで，元の天然物とは環構造が変化したトリテルペノイド型化合物を構築した (Figure 35).

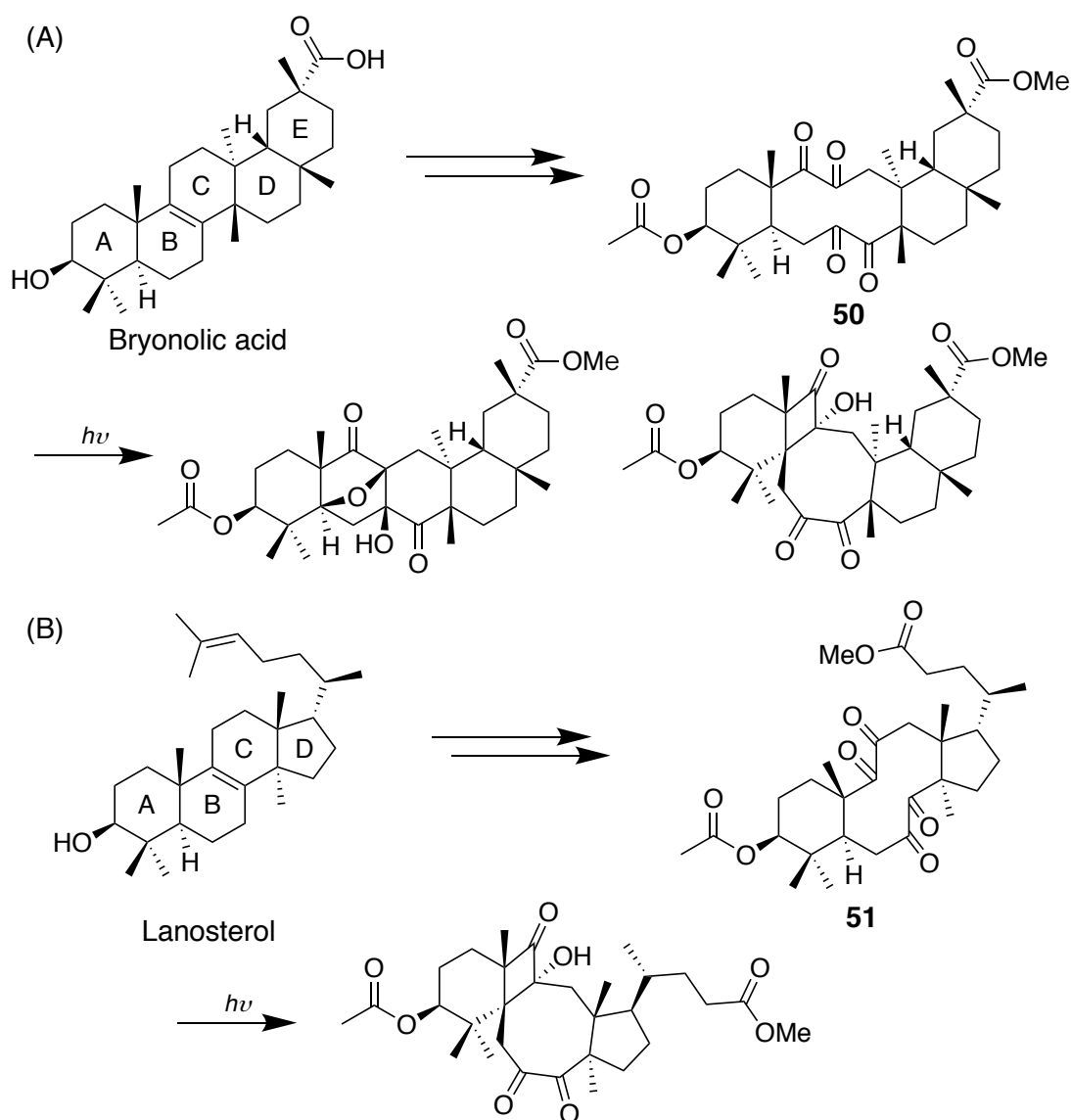


Figure 35. Tochtrop らの例

このような例とは異なり，本研究では天然物に対して新たな部分構造を導入し，それらが持つ官能基を利用して環骨格の組み換えを行う．これにより，天然物の誘導体化を超えた骨格変換を行うことができるため，新たなケミカルスペースを有した化合物ライブラリーの構築が可能であると期待できる．

本研究では以下のような戦略を考案した．まず humulene をエポキシ化により活性化した humulene diepoxide **10** に対し，ルイス酸存在下で種々の置換基を有するアニリンを作用させる．これにより，アニリンによる求核攻撃の後にエポキシドの開裂により生じたヒドロキシアニオンがもう片方のエポキシドに対し

で攻撃することで，分子内 C-O 結合を形成した二環式化合物が得られると期待できる (Figure 36).

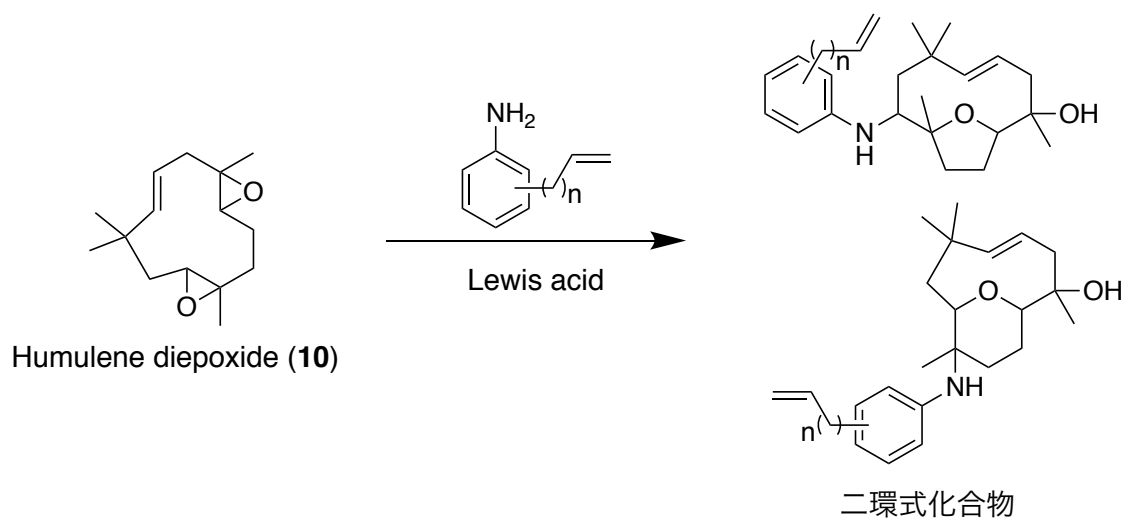


Figure 36. 二環式化合物の合成

続いて，得られた化合物群の構造多様性をより高めるために，humulene 骨格に残る二重結合と導入したアニリンのベンゼン環上のアルケニル基を利用したオレフィンメタセシス反応による環骨格の組み換えを行う．二環式化合物に対して，humulene 骨格に残る二重結合の開環メタセシス反応を行うことで，単環式化合物が得られる．さらに，得られた化合物を閉環メタセシス反応に付すことで，分子内で閉環した三環式化合物や，二量化により大環状骨格を形成した化合物が得られると期待できる (Figure 37).

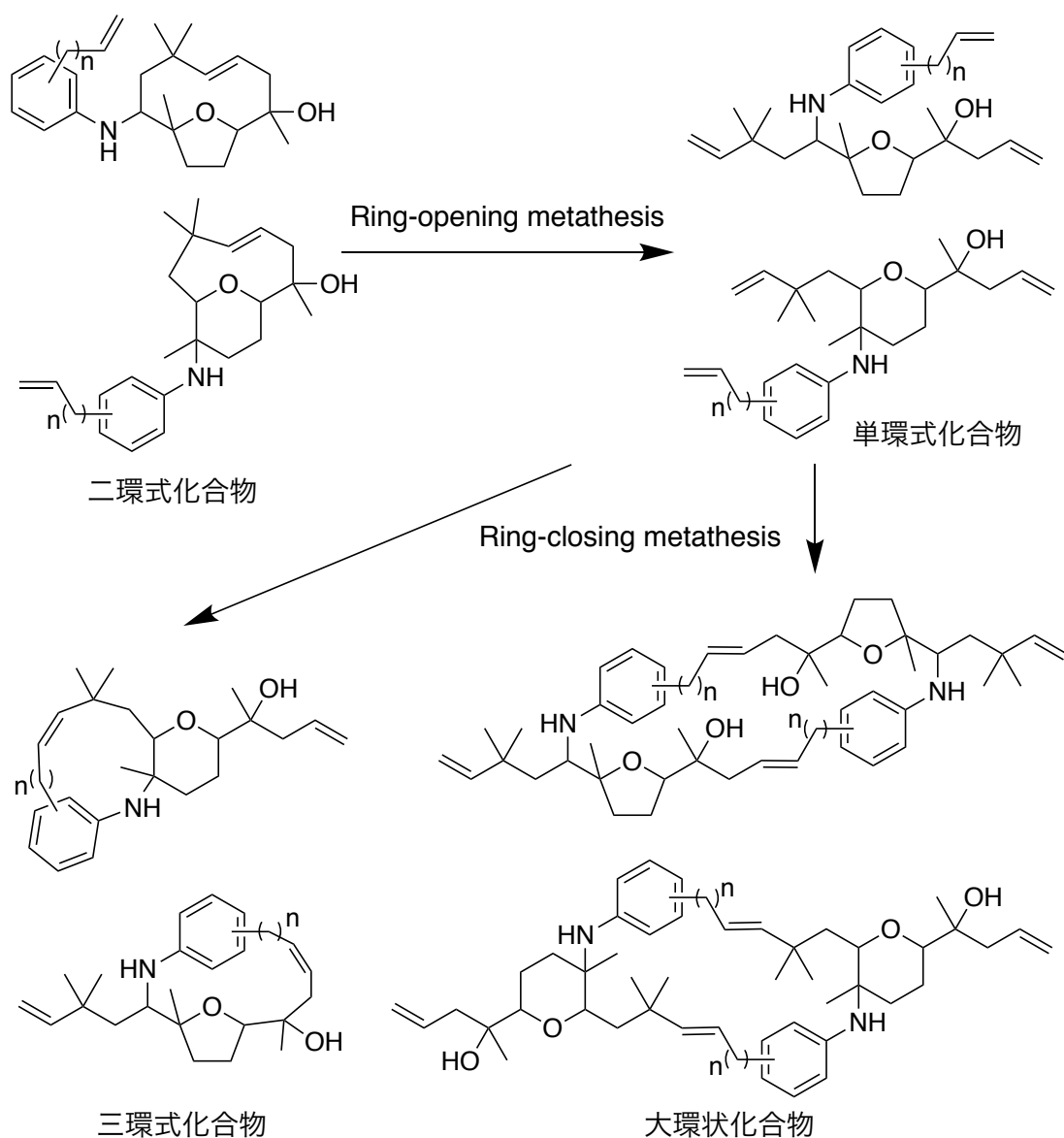
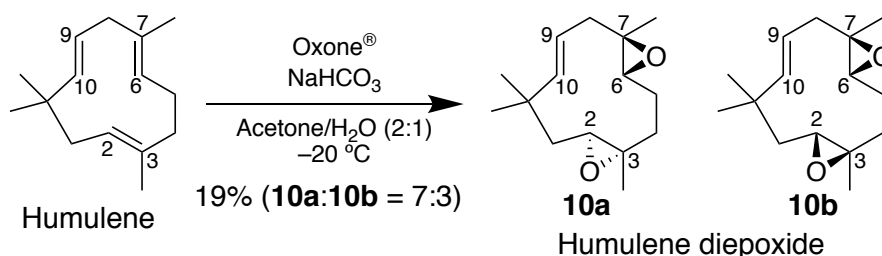


Figure 37. オレフィンメタセシス反応を用いた構造多様性の拡大

さらに導入するアミンやアミン上のアルケニル基の置換位置や炭素数などを変えることにより，構築される環構造や立体構造が異なる化合物群が得られると期待できる。

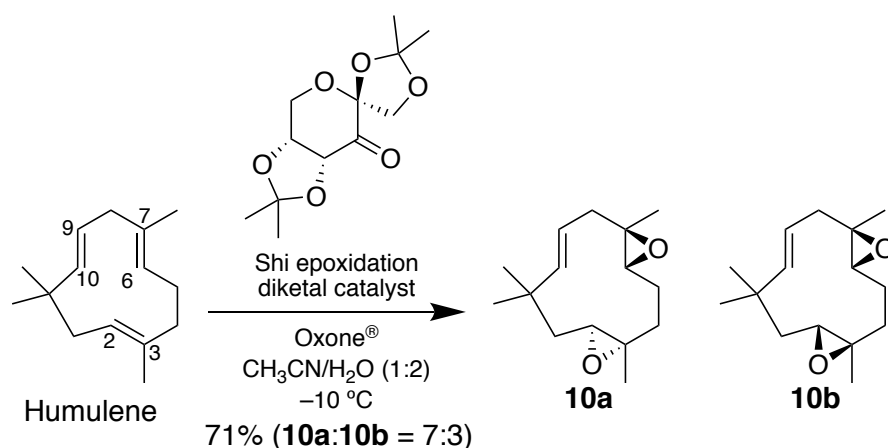
第2項 Humulene diepoxide **10** の合成

本章において原料として用いる humulene の C2–C3 位および C6–C7 位の二重結合がエポキシ化された humulene diepoxide **10** の合成は、humulene の *m*CPBA もしくはジメチルジオキシランによるエポキシ化によるものが報告されている。^{60,61} 当研究室の才川は、humulene をジメチルジオキシランによりエポキシ化することで、ジアステレオマー比 **10a:10b** = 7:3, 収率 19%で合成している (Scheme 6).⁶⁰ また、*m*CPBA によるエポキシ化においてもジアステレオマー比 **10a:10b** = 7:3 であることが報告されている。⁶¹ ジアステレオマー比が異なる報告や、光学純度に関する記述がある報告はこれまで存在しなかったため、ジアステレオ選択性の変化や光学活性な humulene diepoxide を得ることを目的として、合成法の検討を行った。



Scheme 6. 才川による humulene diepoxide **10** の合成

不斉エポキシ化触媒である Shi epoxidation diketal catalyst を用いてエポキシ化を検討した。⁶² Shi epoxidation diketal catalyst を用いることにより、光学活性な生成物を得られるだけでなく、触媒の嵩高さによりジアステレオマー比に変化が現れると期待した。実際に humulene に対して、Shi 不斉エポキシ化を適用したところ、humulene diepoxide がジアステレオマー比 **10a:10b** = 7:3, 収率 71%で得られた (Scheme 7). しかし、HPLC を用いて **10a** と **10b** を分離し、**10a** の比旋光度の測定を行った結果、**10a** は光学活性を示さないことがわかった ($[\alpha]_D +1.8^\circ$ (c 0.94, MeOH), 文献値 ⁶³ ($[\alpha]_D -83.5^\circ$)).



Scheme 7. Shi epoxidation diketal catalyst を用いた humulene のジエポキシ化

光学活性な humulene diepoxide が得られなかった理由は次のように考えられる． Humulene のジエポキシ化は 2 種類の humulene monoepoxide (**52a**, **52b**) を経由した 2 段階反応である． 1 段階目の反応は立体選択的であると考えられるが， 1 段階目の際の C2–C3 位の二重結合と C6–C7 位の二重結合の反応性の差が小さいために， 1 段階目では 2 種類の化合物 **52a** および **52b** が得られる． その際のエナンチオ選択性が図に示すようになった場合， 2 段階目の絶対配置は必然的に決まる． この結果としてほぼラセミ体の humulene diepoxide **10a** が得られたと考えている (Figure 38).

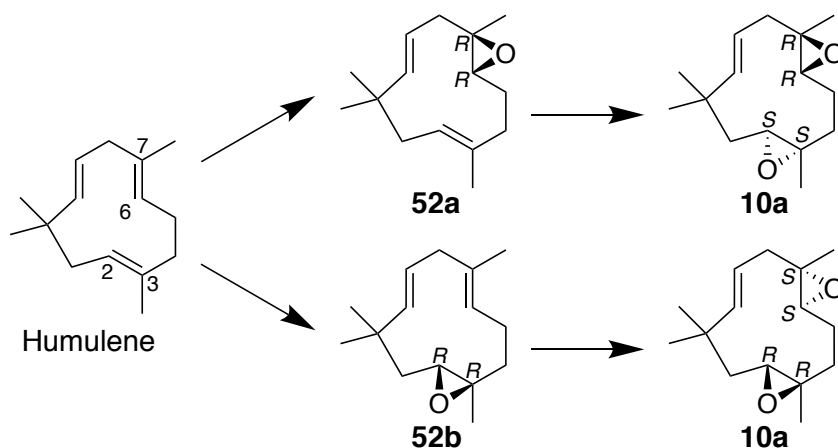
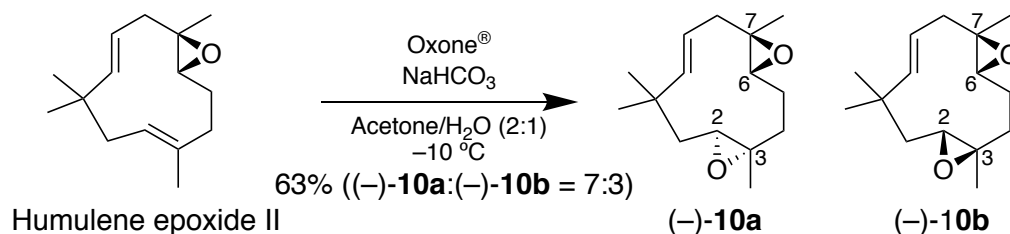


Figure 38. Humulene diepoxide **10a** がラセミ体になる理由

ところで，本検討より後の 2015 年に Shi epoxidation diketal catalyst を用いた humulene のジエポキシ化が Fujita らによって報告された.⁶⁴ この報告でも 2 つのエポキシ基がトランスの位置関係の **10a** は同様に低エナンチオマー過剰率で得

られている。一方で、2つのエポキシ基がシスの位置関係の **10b** は、>99% *e.e.* という高い光学純度で得られている。このことから、本反応においても **10b** はエナンチオ選択的に合成できており、Figure 38 に示す機構により **10a** はほぼラセミ体として得られたと考えられる。

以上の検討から、humulene を直接エポキシ化する方法では光学活性な humulene diepoxide を得ることは難しいと考えた。そこで、光学活性な humulene diepoxide を得るために、(-)-humulene epoxide II を利用することとした。第1章で述べたように、(-)-humulene epoxide II は (-)-caryophyllene oxide から誘導することで、安価かつ容易に供給することができる。さらに C6–C7 位がすでに立体選択的にエポキシ化されているため、humulene diepoxide **10a** と **10b** はどちらも光学活性な生成物となることが期待できる。第1章と同様の手法で得た (-)-humulene epoxide II に対してジメチルジオキシランを作用させ、ジアステレオマー比 **10a**:**10b** = 7:3、収率 63% で humulene diepoxide (-)-**10a** および (-)-**10b** を混合物として得た (Scheme 8)。



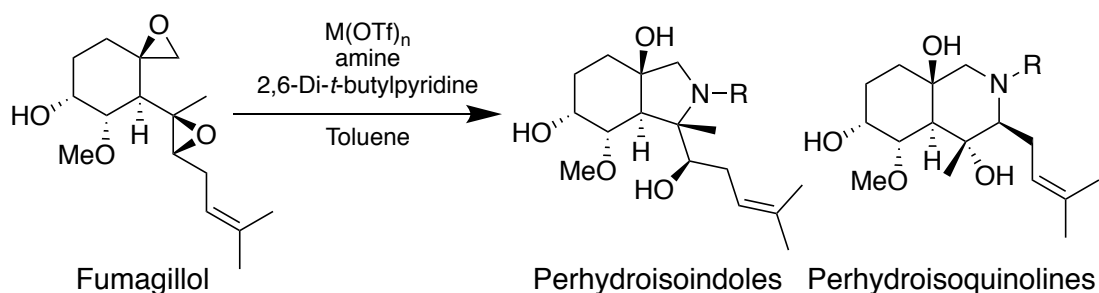
Scheme 8. 光学活性な humulene diepoxide の合成

これらを HPLC で分離し、比旋光度を測定したところ、(-)-**10a** は $[\alpha]_D -84.4^\circ$ (c 1.00, MeOH) を示し、文献値⁶³ ($[\alpha]_D -83.5^\circ$ (c 0.5, MeOH)) と良く一致していた。一方で、(-)-**10b** に関しては $[\alpha]_D -160^\circ$ (c 1.00, CHCl₃) を示し、文献値⁶⁵ ($[\alpha]_D -48.3^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)) よりも大きな値であったが、符号が一致していたため文献と同じ絶対立体配置を持つ **10b** が得られたと結論付け、次の反応に用いた。

なおこのとき、より嵩高いケトンとして Shi epoxidation diketal catalyst を用いた場合もジアステレオマー比に変化はなかった。したがって、本研究ではより簡便なジメチルジオキシランを用いたエポキシ化を採用した。

第3項 反応条件の設定

Humulene diepoxide とアニリンのアミノリシスの反応条件は, Snyder らに報告されている条件を参考にした. Porco Jr. および Snyder らは, 多様性指向型合成の考えに基づき, 天然物である fumagillol とアニリンをルイス酸存在下反応させ, perhydroisoindole や perhydroisoquinoline 化合物群を創出した (Scheme 9).⁶⁶



Scheme 9. Fumagillol を用いた多様性指向型合成

上記の反応において, 金属トリフラートのルイス酸を用いた場合, その金属の原子半径によって得られる perhydroisoindole と perhydroisoquinoline の生成比が異なることを報告している. そこで本研究においては, 金属の原子半径が異なる Zn(OTf)₂, Sc(OTf)₃ および La(OTf)₃ の3種類のルイス酸を検討した.

Humulene diepoxide のジアステレオマー混合物と 2-vinylaniline を用いて, これら3つのルイス酸による生成物を TLC 上で比較したところ, 主な生成物については大きな差は見られなかった. しかし, 化合物 **53** のスポットが Zn(OTf)₂ を用いた反応 TLC 上に観測できなかった (Figure 39). Sc(OTf)₃ と La(OTf)₃ を用いた反応では, TLC 上では差は見られなかったが, Snyder らの報告において最も反応の選択性が高かった La(OTf)₃ を用いた条件を本研究でも採用した.

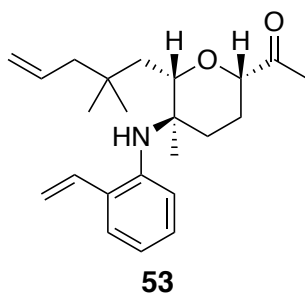


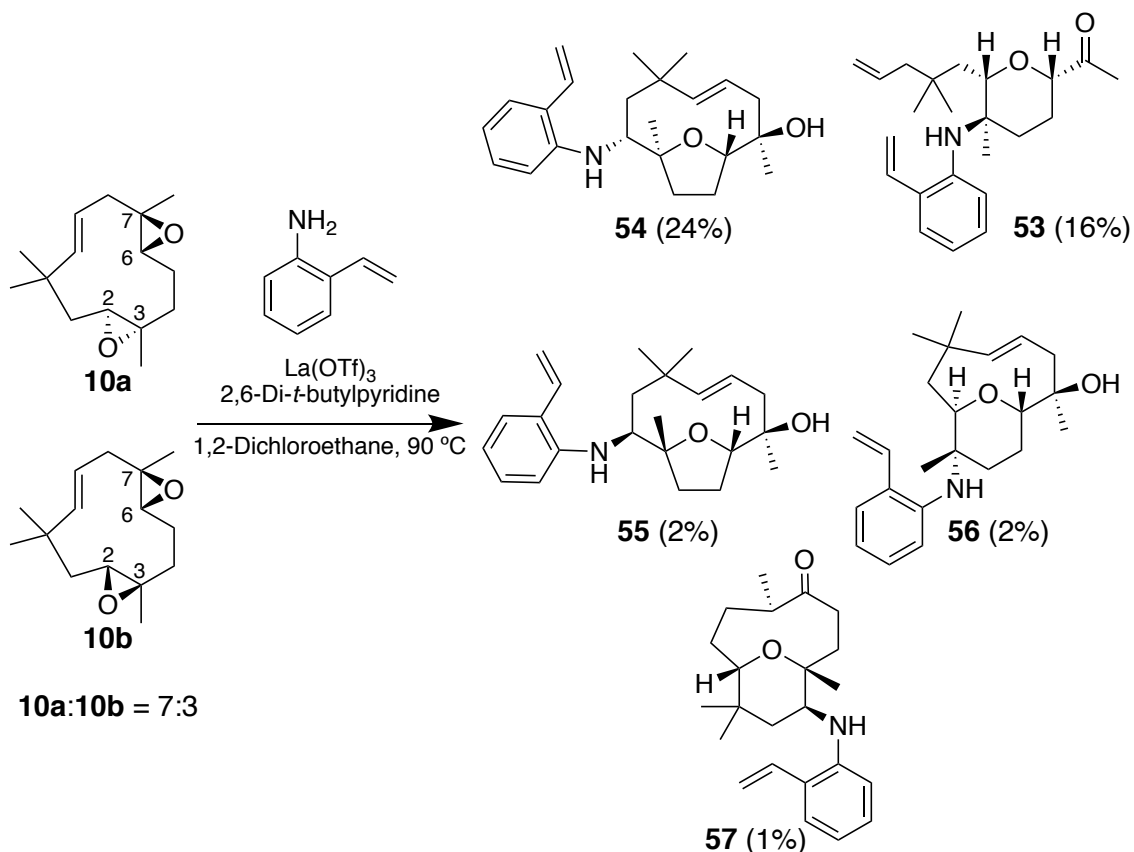
Figure 39. 化合物 **53** の構造

第2節 様々な置換基を有するアニリンとの反応

第1項 ベンゼン環上の置換基として vinyl 基を有するアニリンとの反応

第1節で述べた戦略に基づき、ベンゼン環上の置換基として vinyl 基を有するアニリンとの反応を検討した。

Humulene diepoxide のジアステレオマー混合物 **10a** および **10b** と 2-vinylaniline を用いて、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ 存在下ジクロロエタン中で反応を行った。反応生成物は各種クロマトグラフィーを用いて分画を行い、化合物 **53–57** を得た (Scheme 10)。

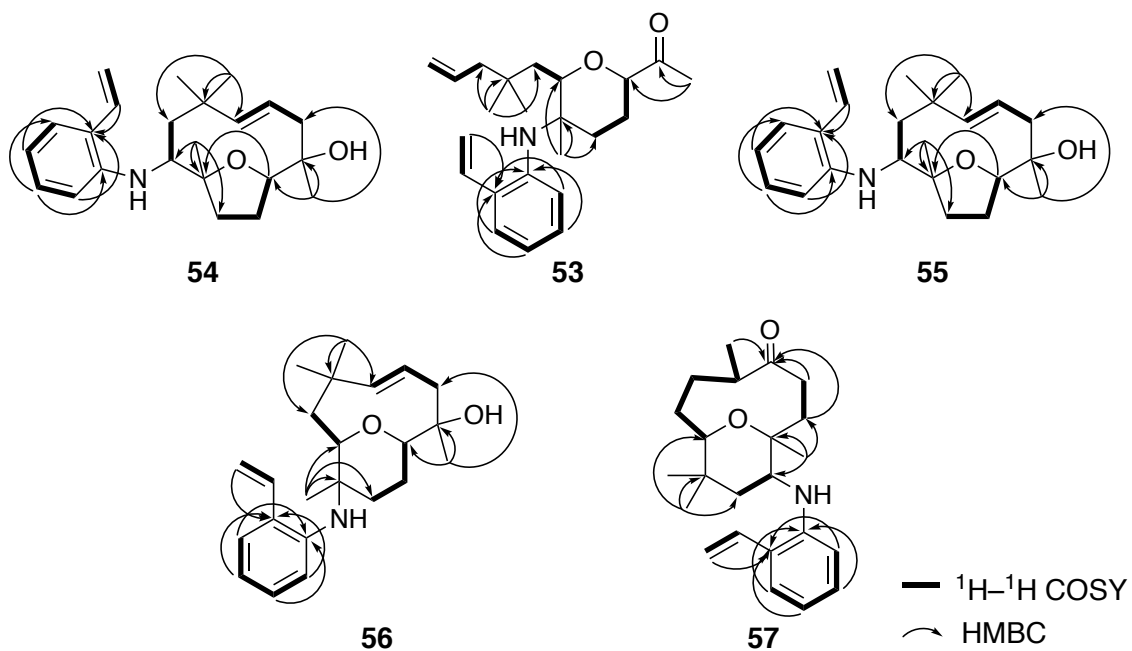


Scheme 10. Humulene diepoxide と 2-vinylaniline との反応

化合物 **54** は、 ^1H NMR スペクトルにおいて 2 種類の化合物の混合物のピークとして観測された。逆相 HPLC により分離可能であったため、それぞれを分離した。しかし、両者とも分離前と同じ混合物のピークを示したため、化合物 **54** は 2 つの配座異性体の平衡混合物であると結論づけた。化合物 **54** の平面構造

は、混合物の状態の各種 NMR スペクトルから決定し、相対立体配置は次節で述べるオレフィンメタセシス反応の生成物から推測した。化合物 **53**, **55–57** の平面構造および相対立体配置は、マスマスペクトルおよび各種 NMR スペクトルから決定した (Figure 40, 41).

Figure 40. 化合物 **53–57** の平面構造



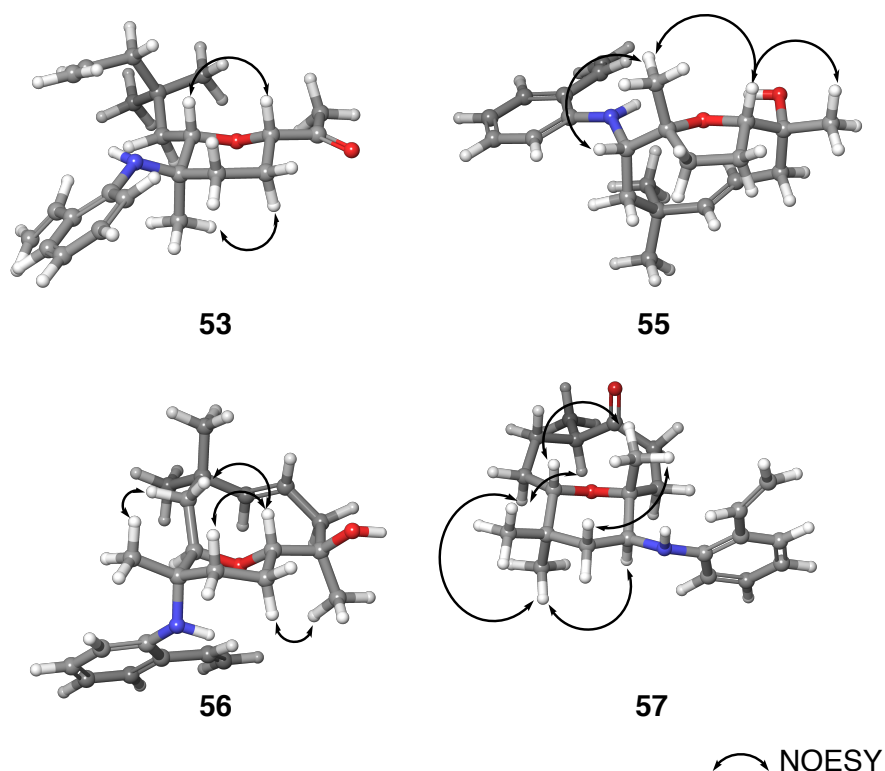


Figure 41. 化合物 **53**, **55–57** の相対立体配置

テトラヒドロフラン環を含む二環式化合物 **54** および **55** は、それぞれ **10a** および **10b** に対してアニリンが C2 位に攻撃した後に、エポキシドの開裂によって生じるヒドロキシアニオンがもう一方のエポキシドの C6 位へと攻撃することで、分子内にテトラヒドロフラン環を形成したと考えている (Figure 42A). 同様にテトラヒドロピラン環を含む化合物 **56** は、**10b** に対してアニリンが C3 位に攻撃した後に、ヒドロキシアニオンがもう一方のエポキシドの C6 位へと攻撃することでテトラヒドロピラン環が形成されたと考えられる (Figure 42B).

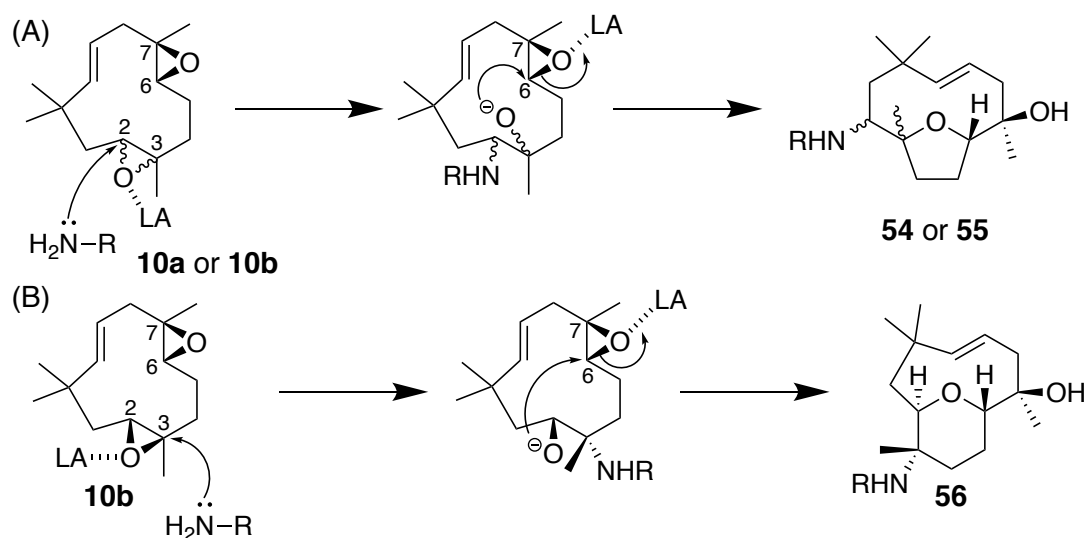


Figure 42. (A) テトラヒドロフラン環を含む化合物の予想反応機構
(B) テトラヒドロピラン環を含む化合物の予想反応機構

一方で化合物 **53** はこれらとは異なり，*humulene* 骨格が開裂した構造を有していた．これは，*humulene* diepoxide **10a** に対して，アニリンが C3 位に求核攻撃した後に，ヒドロキシアニオンがもう一方のエポキシドの C6 位に攻撃することで，テトラヒドロピラン環を構築する．その後，C7 位のヒドロキシ基と C9–C10 位間の二重結合との間でレトロ Prins 反応を起こすことにより，*humulene* 骨格が開裂した化合物が得られたと考えている (Figure 43A)．テトラヒドロピラン環を構築した **10b** 由来の化合物 **56** が同様の反応を起こさなかった理由は，C2 位の立体が反転しているためにレトロ Prins 反応を起こすことができる位置関係に二重結合とヒドロキシ基が存在しなかったためと考えている．

化合物 **57** は，**10b** が系中で生じた微量の酸により C9–C10 位の二重結合が活性化され，C10 位に生じたカチオンに対してアニリンの C2 位への攻撃によるエポキシドの開環で生じたヒドロキシアニオンが攻撃することでテトラヒドロピラン環が形成されたと考えている (Figure 43B)．

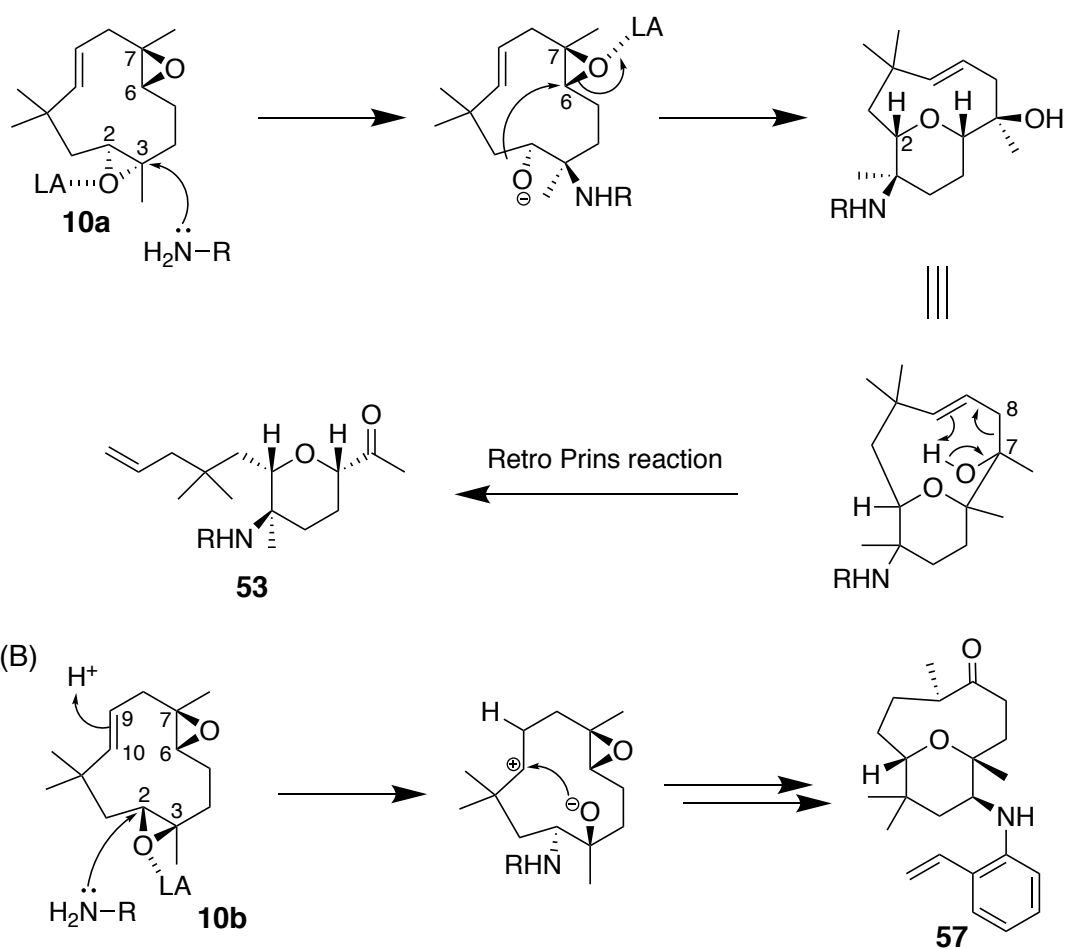
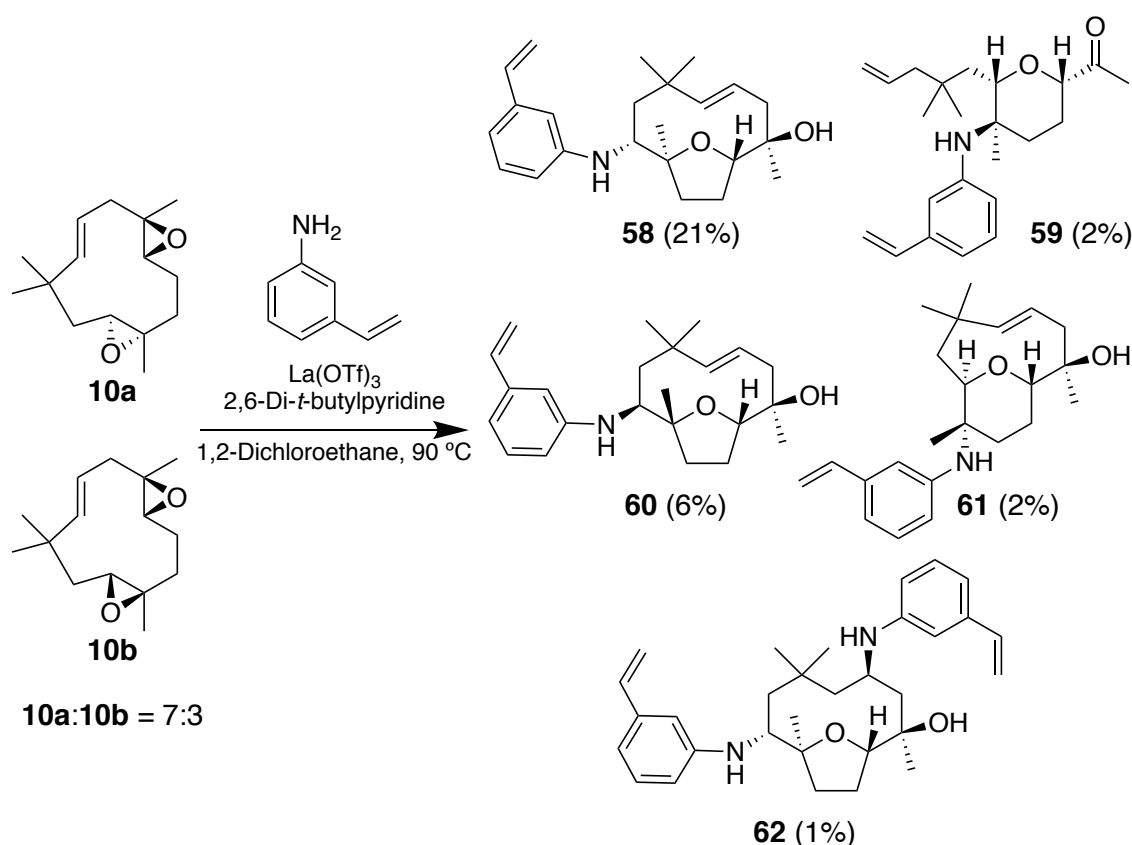


Figure 43. (A) 単環式化合物 **53** および (B) **57** の予想反応機構

同様の検討を 3-vinylaniline および 4-vinylaniline を用いて行った．3-Vinylaniline と humulene diepoxide の反応では，2-vinylaniline を用いた際に得られた化合物と同様の骨格を有する化合物群 **58–61** に加え，化合物 **58** に対してもう 1 分子のアニリンが付加した **62** が得られた (Scheme 11)．この時，化合物 **58** は **54** と同様に ^1H NMR にて 2 種類の配座異性体の平衡混合物として観測された．



Scheme 11. Humulene diepoxide と 3-vinylaniline との反応

化合物 **59–62** の平面構造および相対立体配置は、マスマススペクトルおよび各種 NMR スペクトルから決定した。化合物 **58** については **54** と同様に、配座異性体混合物の各種 NMR スペクトルと次節のオレフィンメタセシス反応の生成物から推測した。

4-Vinylaniline を用いて反応を行ったところ、これまでとは異なり生成物を得ることはできなかった。これは、ルイス酸存在下で 4-vinylaniline が重合することにより、humulene diepoxide との反応が進行しなかったためと考えられる (Figure 44)。

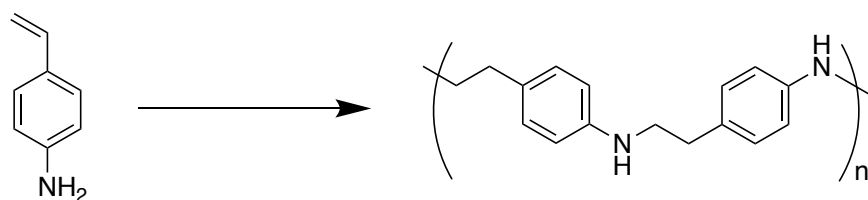
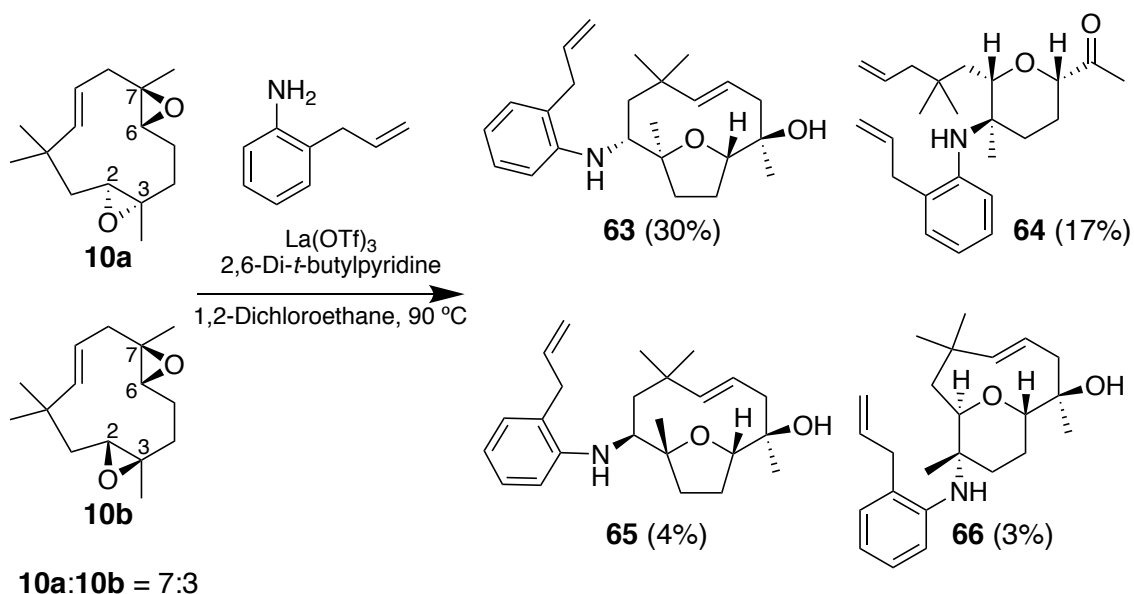


Figure 44. 4-Vinylaniline の重合

第2項 ベンゼン環上の置換基として allyl 基を有するアニリンとの反応

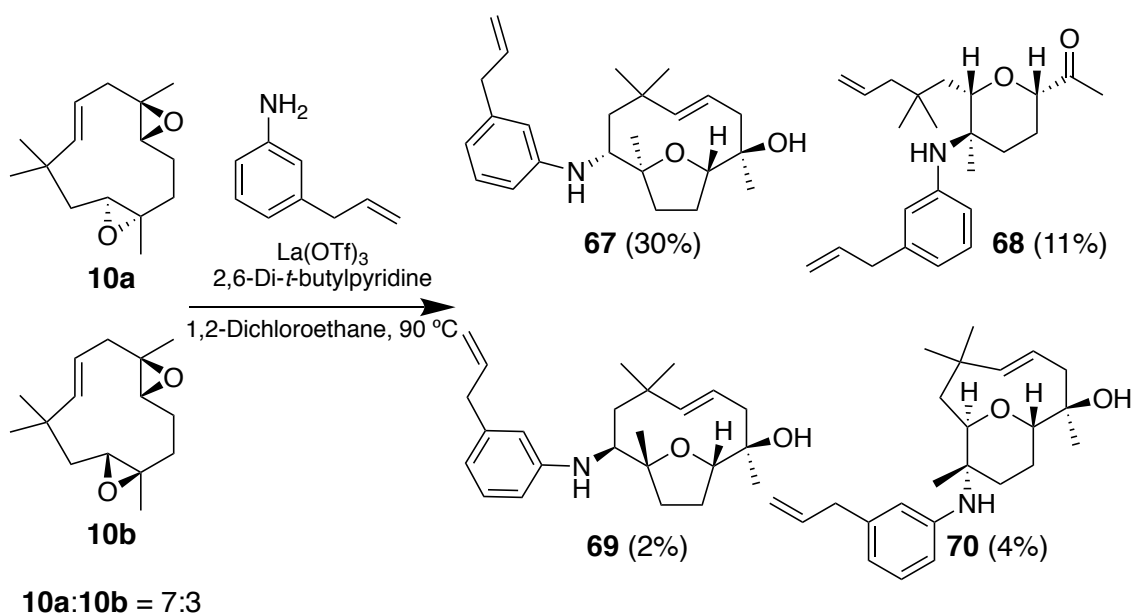
第1項で検討したビニルアニリンに続いて、ベンゼン環上の置換基として allyl 基を有するアニリンとの反応を検討した。アニリンが有するアルケニル基の炭素数が変わることで、次節に述べるオレフィンメタセシス反応を用いた環骨格の組み換えの際に、異なる環構造を有する化合物群を構築できる。

まず始めに、2-allylaniline を用いて検討を行った。第1項と同じ反応条件にて、humulene diepoxide のジアステレオマー混合物 **10a** および **10b** と 2-allylaniline と反応を行った。その結果、二環式化合物 **63**, **65**, **66** および単環式化合物 **64** が得られた (Scheme 12)。これらの骨格は、前項でビニルアニリンを用いた際に得られた **53–57** と同様の機構で構築されたと予想される (P.48; Figure 42, P.49; Figure 43)。

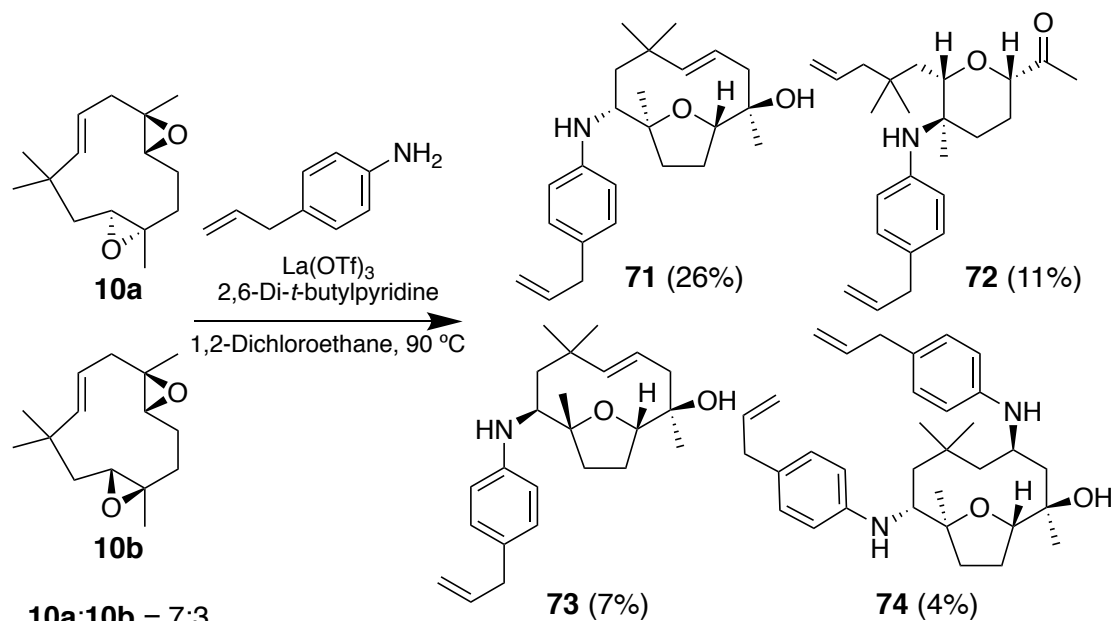


Scheme 12. Humulene diepoxide と 2-allylaniline との反応

また、3-allylaniline および 4-allylaniline を用いた際にもこれまでと同様の骨格を有する化合物群を得た (Scheme 13, 14)。なおビニルアニリンとの生成物 **54** および **58** が配座異性体として観測されたのと同様に、アリルアニリンを用いた場合に得られた化合物 **53**, **67** および **71** も 2 種類の配座異性体の混合物のピークが見られた。



Scheme 13. Humulene diepoxide と 3-allylaniline との反応



Scheme 14. Humulene diepoxide と 4-allylaniline との反応

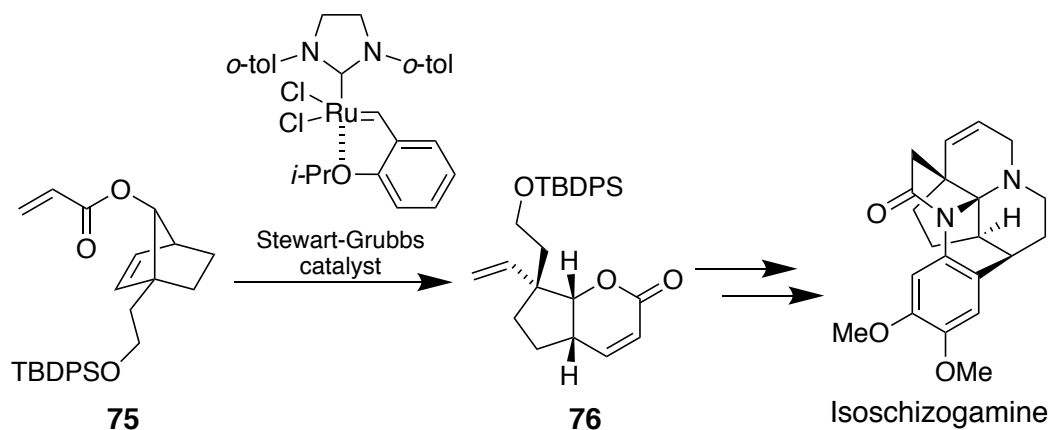
本節で得られた化合物の絶対立体配置は、C7位の絶対立体配置が保存されていることから、Scheme 10–14 に示した形にそれぞれ決定した。また、**57**, **66** および **74** は、原料として (–)-**10a** および (–)-**10b** を用いた際に得ることができず、(±)-**10a** および (±)-**10b** を用いた反応からラセミ体として得た。

第3節 オレフィンメタセシス反応を利用した構造多様性の拡大

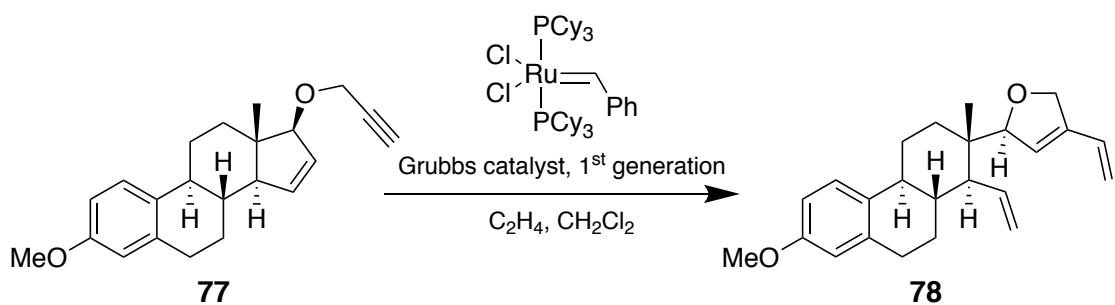
第1項 化合物 **53**, **59**, **64**, **68** および **72** に対する閉環メタセシス反応

本節においては、前節で得られた化合物群の構造多様性をより高めるために、humulene 骨格に残る二重結合と導入したアニリンが有するアルケニル基を利用したオレフィンメタセシス反応による環骨格の組み換えを行った。

オレフィンメタセシスもしくはエンインメタセシス反応は、様々な天然物骨格を構築する手法として有用である。例えばFukuyama らは、isoschizogamine の全合成中間体 **76** をオレフィンメタセシス反応による環骨格の組み換えにより合成している。⁶⁷ Norbornene 誘導体 **75** に対して Stewart-Grubbs 触媒を作用させることにより、目的とした **76** を合成した (Scheme 15)。また、Blechert らは、エンインメタセシス反応の基質としてステロイド型化合物 **77** を用い、D 環の開環と新たなジヒドロキシフランを構築した **78** を得た (Scheme 16)。⁶⁸ これらの例に示すように、オレフィンメタセシス反応を利用して環骨格の組み換えを行うことで、元の天然物とは環構造が大きく変化した化合物群を構築することができる。



Scheme 15. Fukuyama らによる isoschizogamine の全合成



Scheme 16. ステロイド骨格にエンインメタセシス反応を適用した例

第 2 節において得られた化合物のうち比較的高収率で得られた化合物について、オレフィンメタセシス反応を用いた環骨格の組み換えを検討した。本項では、humulene 骨格が開裂して得られたと考えられる化合物 **53**, **59**, **64**, **68** および **72** を用いて検討を行った (Figure 45).

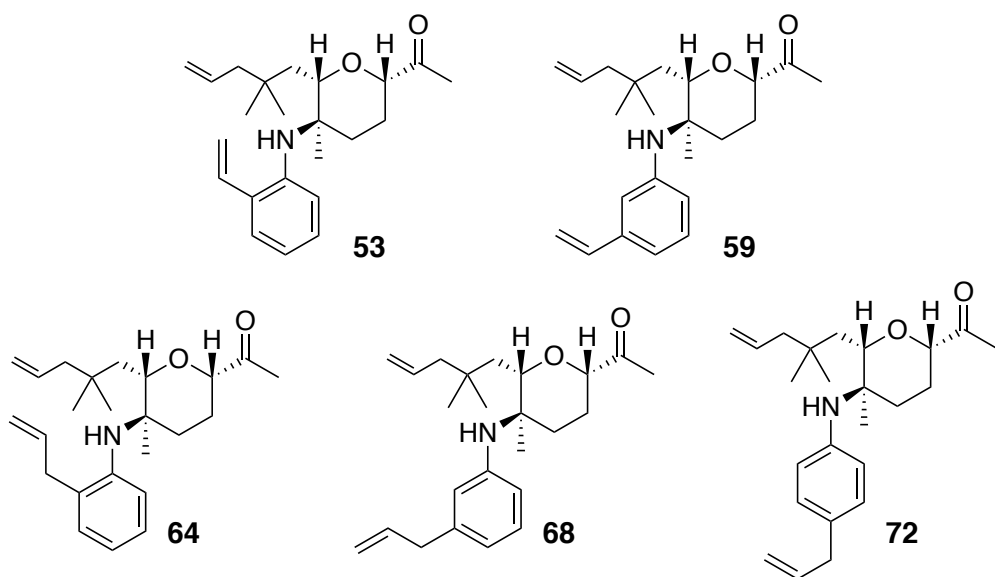
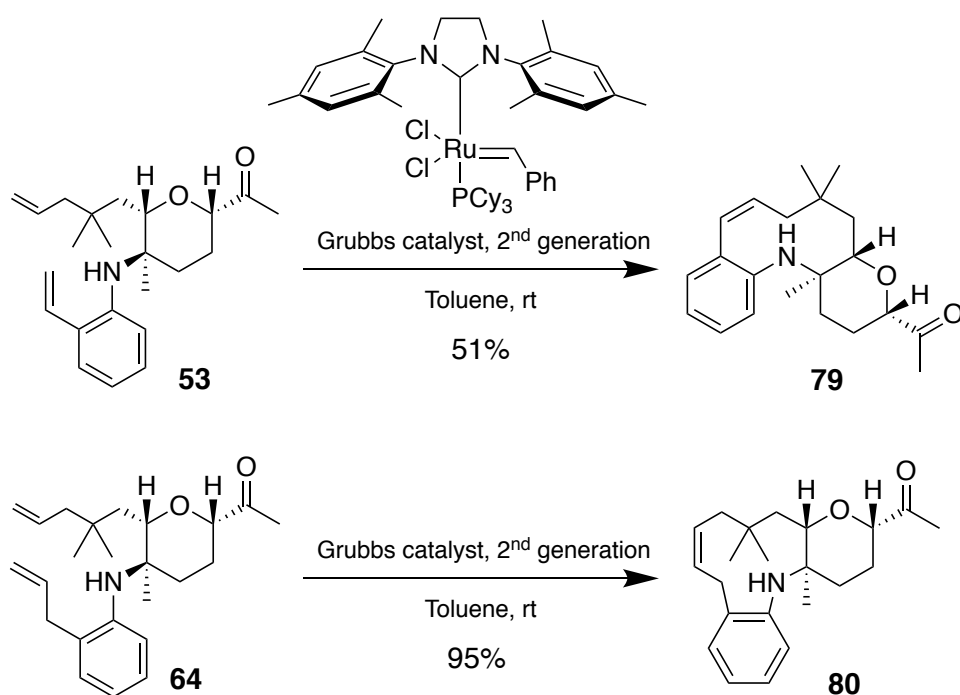


Figure 45. Humulene 骨格が開裂して得られた化合物

化合物 **53**, **59**, **64**, **68** および **72** を Grubbs 第二世代触媒を用いて閉環メタセシス反応条件下に付したところ、ベンゼン環上の置換基としてアニリンの 2 位に置換基を有する化合物 **53** および **64** で閉環メタセシス反応が進行し、それぞれ 10 員環, 11 員環を含む三環式化合物 **79** および **80** を得た (Scheme 17)。一方で、化合物 **59**, **68** および **72** の反応系中は複雑化し、目的とした環化体を得ることはできなかった。



Scheme 17. 化合物 **53** および **64** に対する閉環メタセシス反応

アニリンのベンゼン環上の 2 位に置換基が存在する **53** と **64** からのみ閉環体が得られた理由として、3 位もしくは 4 位に置換基がある場合にはベンゼン環の立体障害により互いの反応点が離れすぎていることが考えられる。これにより分子間で反応が進行し、二量化した化合物だけでなく、環化が最後まで進行しない化合物や二量体以上の多量体を形成する可能性が出てくる。これらの原因により系中が複雑化し、環化体を単離できなかったと考えている。

第2項 化合物 **54**, **58**, **63**, **67** および **71** に対する閉環メタセシス反応

続いて、主生成物として得られた二環式化合物 **54**, **58**, **63**, **67** および **71** に対するオレフィンメタセシス反応を検討した (Figure 46). 1段階での開環-閉環メタセシス反応による環骨格の組み換えを行わず、ここでは2段階の構造変換を経ることで様々な環構造の構築を試みた. すなわち、二環式化合物をまずはエチレン雰囲気下開環メタセシス反応条件に付すことで、単環式化合物が得られる. 次に、これら単環式化合物を閉環メタセシス反応により閉環することで、分子内で新たに環を構築した三環式化合物や二量化により大環状骨格を有する化合物などが得られると期待できる (Figure 47).

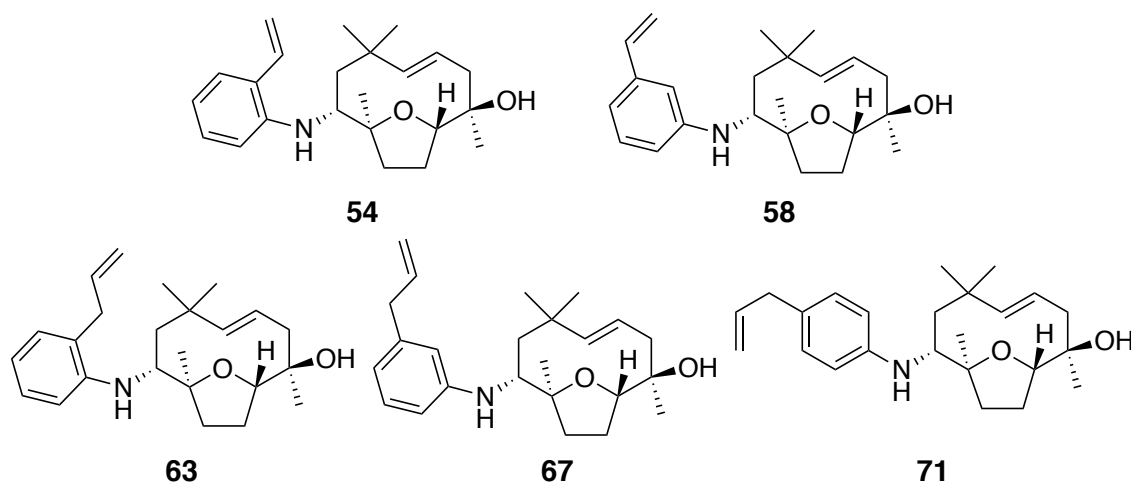


Figure 46. 化合物 **54**, **58**, **63**, **67** および **71** の構造

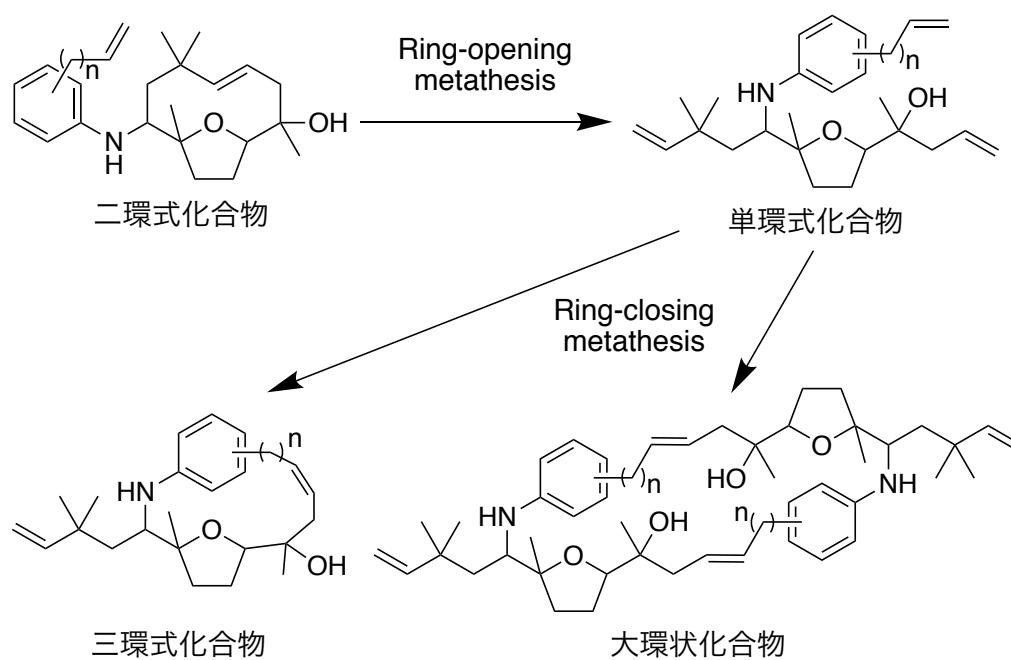
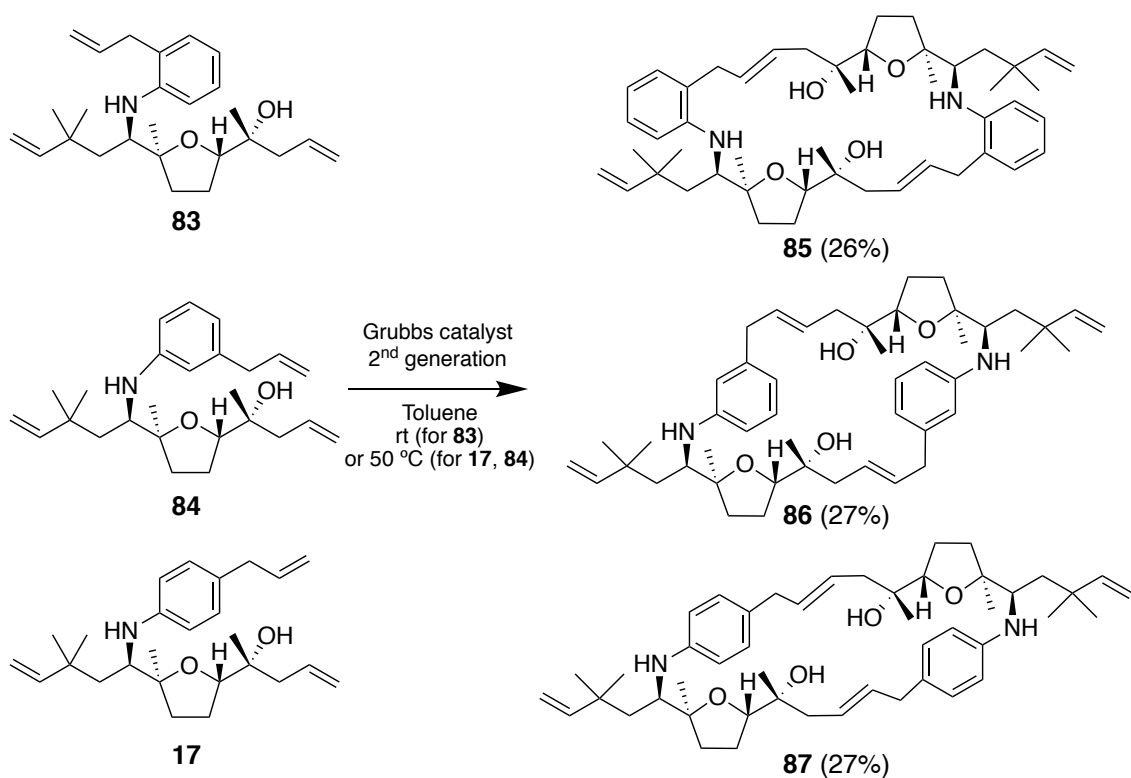


Figure 47. オレフィンメタセシス反応を利用した環骨格の組み換え

化合物 **54**, **58**, **63**, **67** および **71** を Stewart-Grubbs 触媒を用いて、それぞれエチレン雰囲気下開環メタセシス反応を行った。その結果、全ての化合物で開環メタセシス反応が進行し、humulene 骨格が開環した単環式骨格を有する化合物 **17**, **81–84** を得た (Scheme 18).



Scheme 19. 化合物 **17**, **83** および **84** に対する閉環メタセシス反応

これら二量体の構造は、FAB マススペクトルにおいて二量体の分子イオンピークが観測されたことと (m/z 738), 各種 NMR スペクトルから推測した。さらに、化合物 **87** の X 線結晶構造解析の結果、二量体の構造が確定されたため、**85** および **86** も同様に二量体であると決定した (Figure 48).

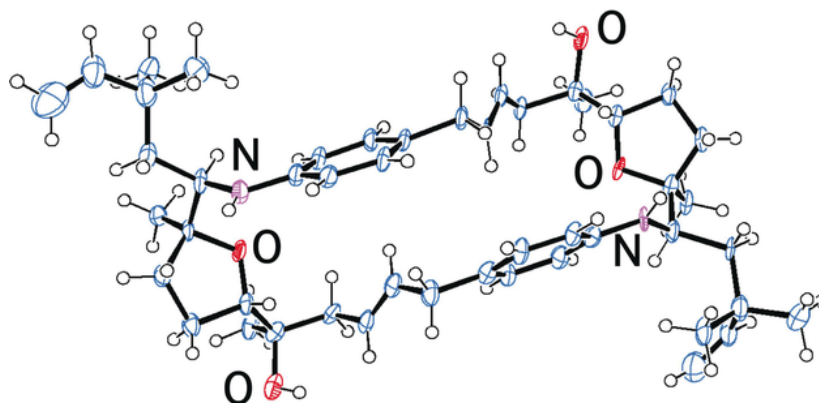
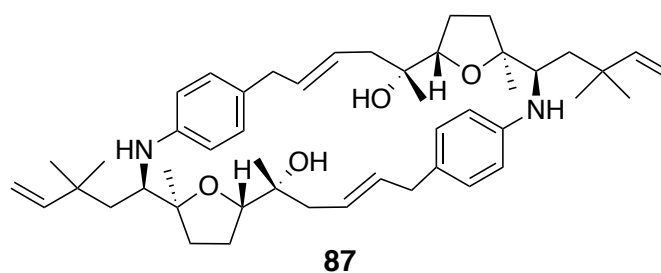


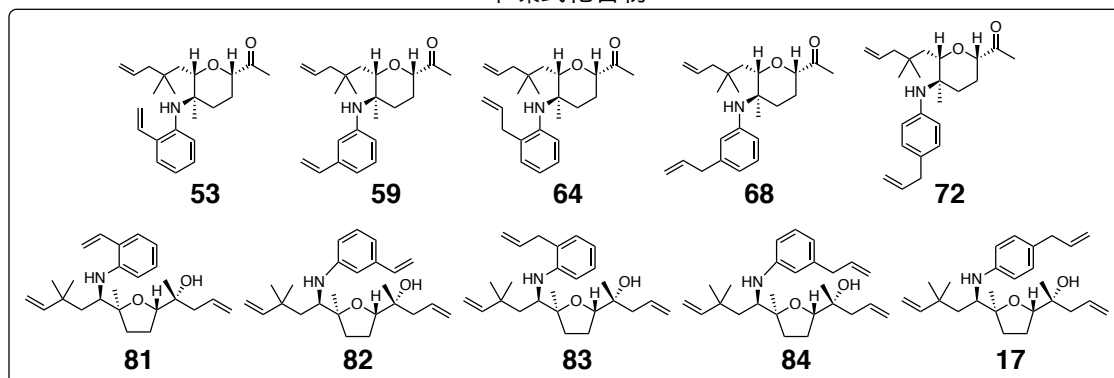
Figure 48. 化合物 **87** の X 線結晶構造解析

ベンゼン環上の置換基として vinyl 基を有する **81** および **82** からは生成物は得られず、ベンゼン環上の置換基として allyl 基を有する **17**, **83** および **84** からは二量体のみが得られた。これらの基質においてもベンゼン環の立体障害により、分子内では環化することができないために、系中の複雑化や二量化のみが起こったと考えている。

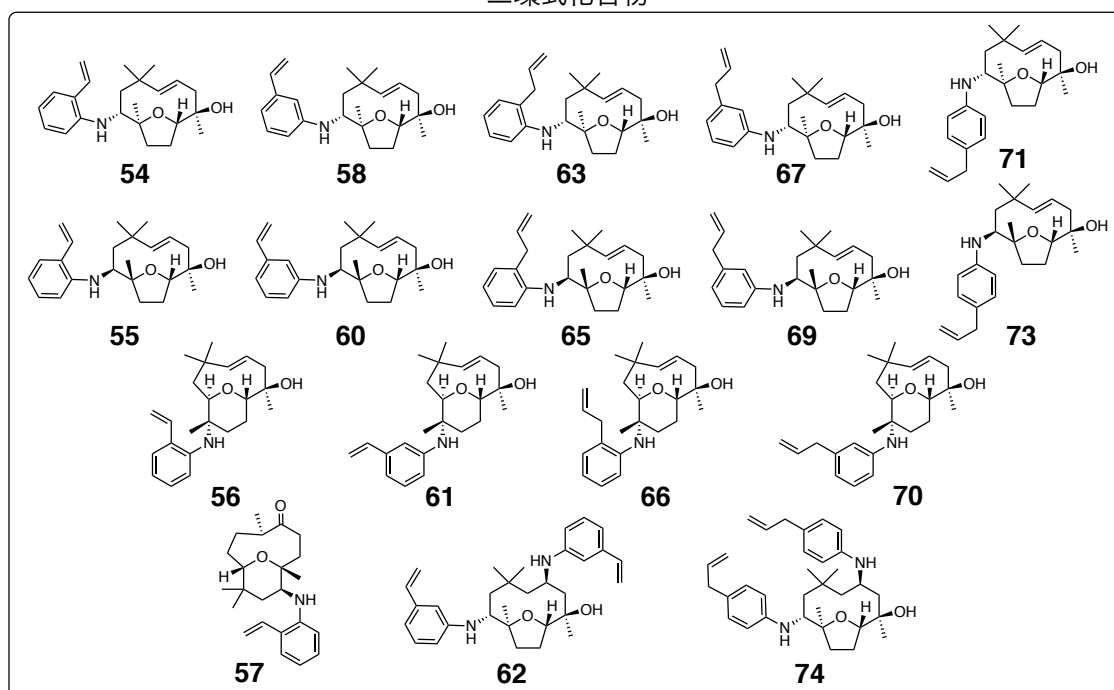
第4節 考察

Humulene diepoxide に対して、様々なアルケニル基を有するアニリンを作用させることでエポキシドの開裂に伴う分子内渡環反応により、分子内に C-O 結合を形成した二環式化合物や humulene 骨格が開裂した化合物を得た。さらに得られた化合物の構造多様性を高めるためにオレフィンメタセシス反応を利用した環骨格の組み換えを行うことで、単環式、二環式、三環式および大環状骨格を有する化合物を含む多様な環構造を有するテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーを構築した (Figure 49)。本章で得られた化合物について構造多様性および生物活性の評価を行ったので、第4章において詳細に説明する。

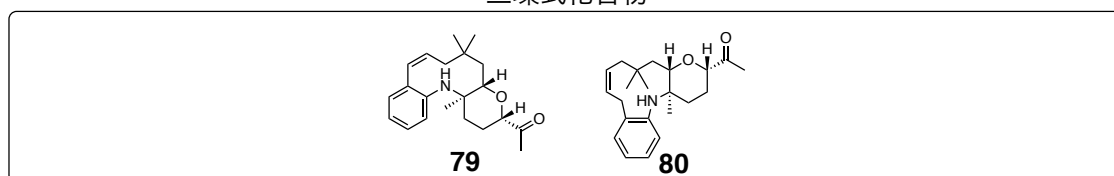
単環式化合物



二環式化合物



三環式化合物



大環状化合物

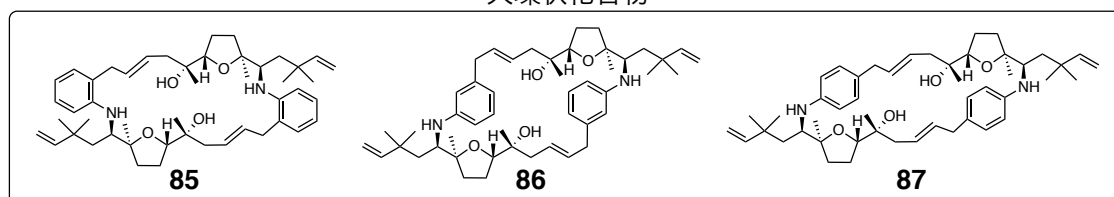
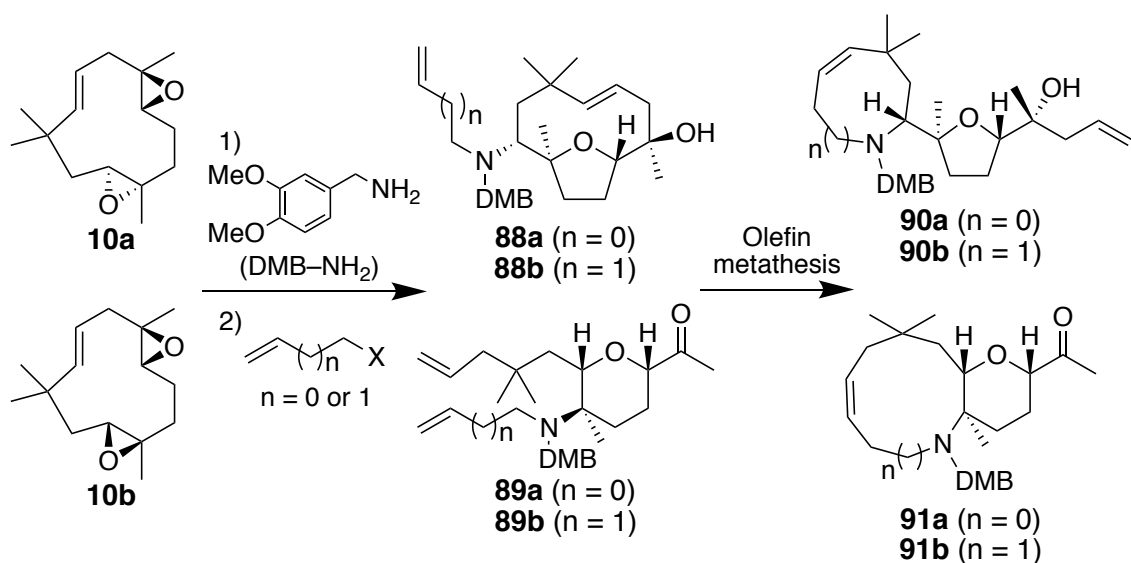


Figure 49. Humulene の構造を基盤とした
テルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリー

本研究では誘導体入手の容易さや分画の際に反応生成物の追跡の容易さから、様々な置換基を有するアニリンを用いたが、本手法をより拡大するためにはアニリン以外のアミンへの適用拡大が必要となる。アニリンのベンゼン環上の 3 位もしくは 4 位に置換基を有する **59**, **68** および **72** や、ベンゼン環上の置換基として vinyl 基を有する **81** および **82** のオレフィンメタセシス反応からは生成物を得ることができなかった。このことから、アニリンのベンゼン環の立体障害は得られる環構造を制限していたと考えられる。また、近年の創薬研究では、 sp^3 性が高い化合物が医薬品シード探索のスクリーニングソースとして有用であると言われている。⁶⁹ そのため、本戦略で脂肪族アミンを用いてテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーを構築できれば、さらに有用なスクリーニングソースとなることが期待できる。

さらに、創薬研究においてはアニリンを部分構造として含む化合物は、スクリーニングソースとして適していないと言われている。⁷⁰ アニリンは、*N*-アセチル化、芳香族ヒドロキシ化や *N*-ヒドロキシ化などによって代謝されることが知られている。この中で特に、*N*-ヒドロキシ化により生じる *N*-ヒドロキシアニリンは、メトヘモグロビン血症などの毒性を発現させると考えられている。*N*-ヒドロキシアニリンがヘモグロビンの二価の鉄イオンを三価の鉄イオンへと酸化することで、酸素輸送能を有しないメトヘモグロビンへと変換し、メトヘモグロビン血症を引き起こすとされている (Figure 50).⁷¹ このような知見からアニリン構造を含まない化合物ライブラリーの構築が求められる。



Scheme 20. 志賀による脂肪酸アミンを用いた
テルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築

二重結合をエポキシ化により活性化した天然物に対する窒素原子の導入と、オレフィンメタセシス反応を利用した環骨格の組み換えを用いてテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーを構築する本戦略は、**humulene** 以外の分子内に二重結合を有する天然物にも適用可能である。例えば、**humulene** と同じくセスキテルペンの **germacrene D** に適用した図を Figure 51 に示す。 **Germacrene D** はヒメオドリコソウの精油中に高濃度で含まれていることが知られており,⁷³ **humulene** と同様に入手容易であると期待できる。 **Humulene** を用いた際と同様に **germacrene D** をジエポキシ化した **92** に対して本戦略を適用することで、多様な環構造を有する化合物群を得られると期待できる。例えば、アニリンとの反応により **93–96** のような二環式化合物を得た後に、オレフィンメタセシス反応を用いた環骨格の組み換えを行うことで、**97–100** のような化合物群が得られると考えられる (Figure 51)。

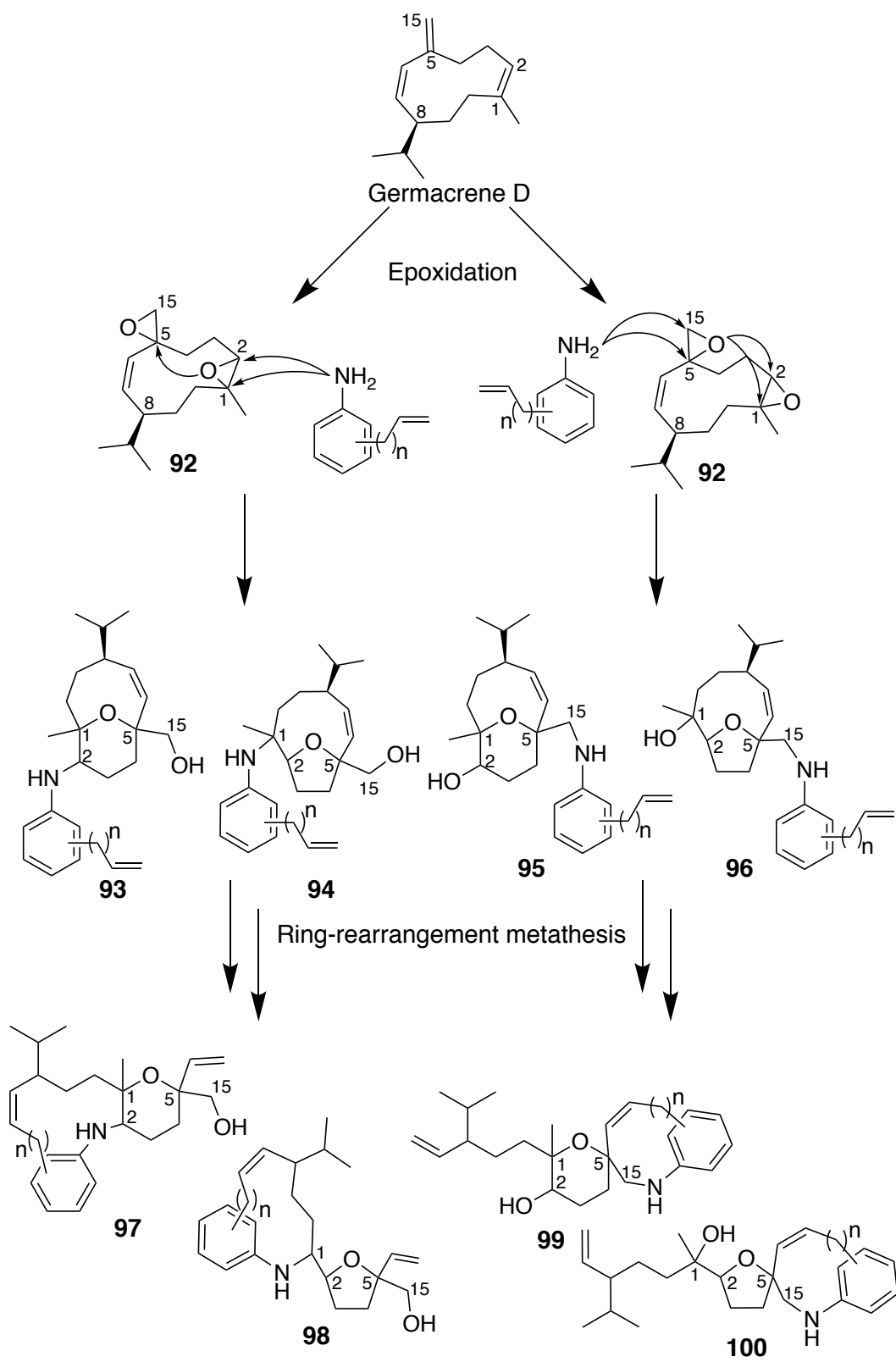


Figure 51. Germacrene D に本戦略を適用した例

また、セスキテルペンだけではなく、ジテルペンを用いることでさらなるケミカルスペースの拡大が期待できる。例えば、トウダイグサ科の植物 *Euphorbia lathyris* には lathyrane 型ジテルペンが大量に含まれていることが知られている (Figure 52).⁷⁴ これらは、エステル化されている官能基や多少の酸化度の違いはあるものの、共通した基本骨格を有しているため、数工程の変換により本戦略に適した形へと誘導できると考えている (Figure 53). このように、本手法は様々な天然物に適用可能であり、多様な環構造を有するテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーを構築する手法として有用であると期待できる。

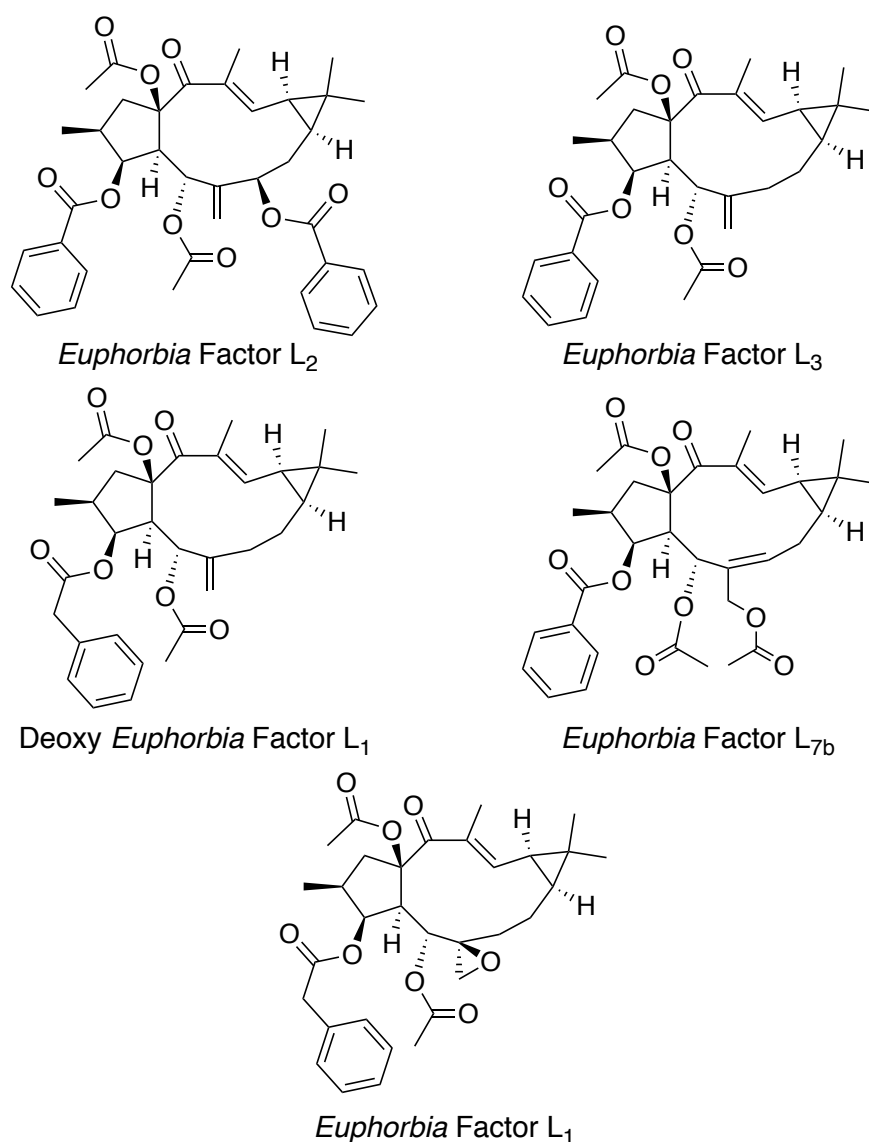


Figure 52. トウダイグサ科の植物 *Euphorbia lathyris* に含まれる lathyrane 型ジテルペンの例

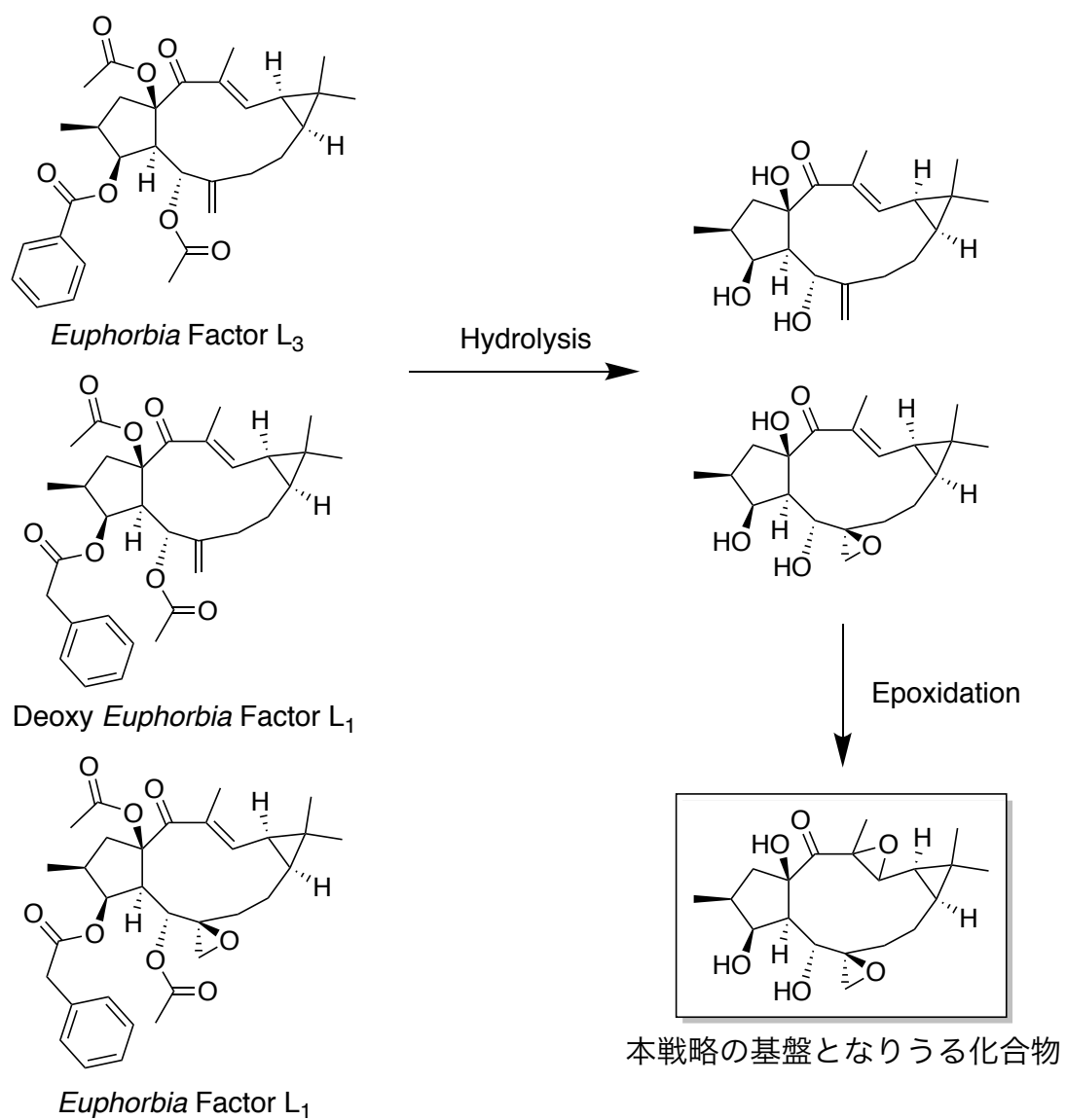


Figure 53. 本戦略に適応可能な形への lathyrane 型ジテルペンの変換例

第3章 Brefeldin A の構造を基盤とした アルカロイド型化合物群の構築

第1節 アルカロイド型化合物群の構築戦略

第1章および第2章では、テルペノイドである humulene の構造を基盤としてテルペノイドアルカロイド型化合物群の構築を行った。本章では、窒素原子の導入と環骨格の組み換えという戦略をテルペノイド以外の化合物、すなわちマクロライドである brefeldin A への適用を検討した (Figure 54)。

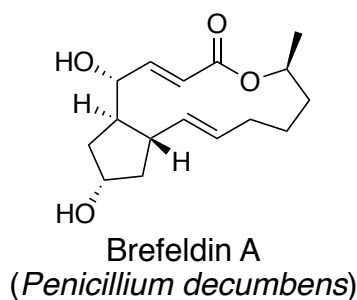


Figure 54. Brefeldin A の構造

マクロライドは有用な生物活性を有する化合物が多く存在し、その構造的特徴として大環状ラクトンとヒドロキシ基を多く含むことが挙げられる。例えば、*Saccaripolyspora erythraea* から単離された erythromycin A は、14 員環マクロラクトン構造、3 つのヒドロキシ基と 2 つのグリコシド結合を有し、広い抗菌スペクトルを有する抗生物質として利用されている。⁷⁵ *Streptomyces tsukubaensis* から得られた tacrolimus は、23 員環マクロライド・マクロラクタム構造を有し、免疫抑制剤として利用されている (Figure 55)。⁷⁶ 本研究で用いる brefeldin A は *Penicillium decumbens* から単離されたマクロライドで、²⁶ 様々な種類のヒトがん細胞においてゴルジ体へのタンパク輸送を阻害することでアポトーシスを引き起こすため、抗がん剤への適用が期待されている。^{77,78} これらマクロライドは、PKS によって生合成されることが知られている。⁷⁹

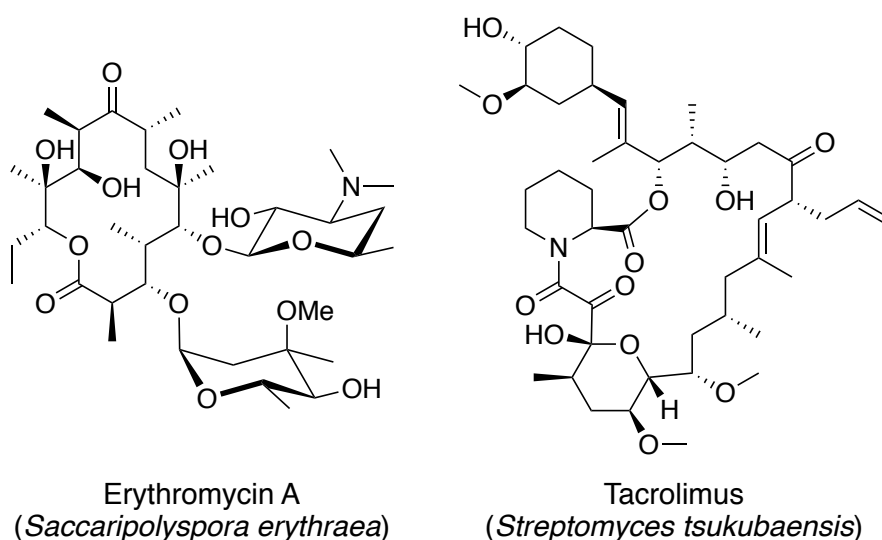


Figure 55. Erythromycin A および tacrolimus の構造

マクロライドと同じく PKS によって生合成されるポリケチド骨格に、窒素原子が導入されたような構造を有する天然物として、PKS-NRPS ハイブリッド型化合物が存在する。^{80,81} これらの化合物は、ポリケチドの生合成を行う PKS とペプチドの生合成を行う NRPS 両方の酵素によって生合成され、ポリケチドとペプチド両方の特徴を持ち、様々な生物活性を有する化合物が存在する。例えば、*Helminthosporium dematioideum* から単離された cytochalasin A は、フェニルアラニンに由来する窒素原子を含んだ構造を持ち、アクチン重合阻害作用を有している (Figure 56).^{82,83} 主にシアノバクテリアの一種である *microkistis* 属から生産される毒素の一種である microcystin 類は、環状ペプチド構造を構成する 7 つのアミノ酸構造の 1 つが PKS に由来している (Figure 56).⁸⁴

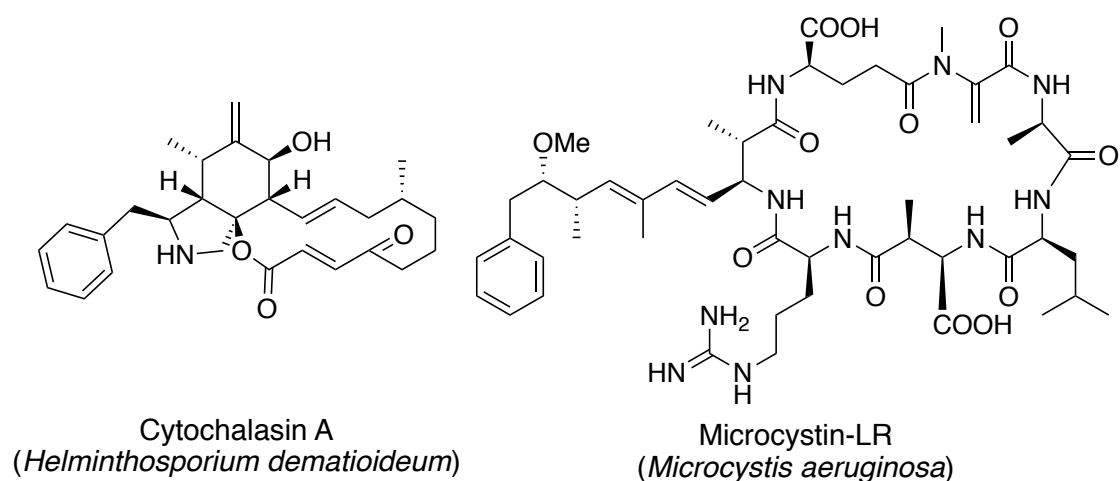


Figure 56. Cytochalasin A および microcystin-LR の構造

基本骨格に窒素原子を含まないマクロライドやポリケチドに対して合成的な手法により窒素原子を導入する試みも行われている。例えば、唯一の 15 員環マクロライド系抗生物質として利用されている azithromycin は、元の化合物である erythromycin A と比較して窒素原子の導入により体内動態の改善や薬物相互作用の改善が見られた (Figure 57A).⁸⁵ Fu および Zhu らは、当研究室で開発された多様性拡大抽出物の考え方に基づき,⁵⁴ 海藻から得られた *Streptomyces sp.* の培養抽出物の α -pyrone 構造を有する化合物を多く含む画分をアンモニア水溶液中で反応させることで、 α -pyridone 構造を有する化合物へと変換を行った (Figure 57B).⁸⁶

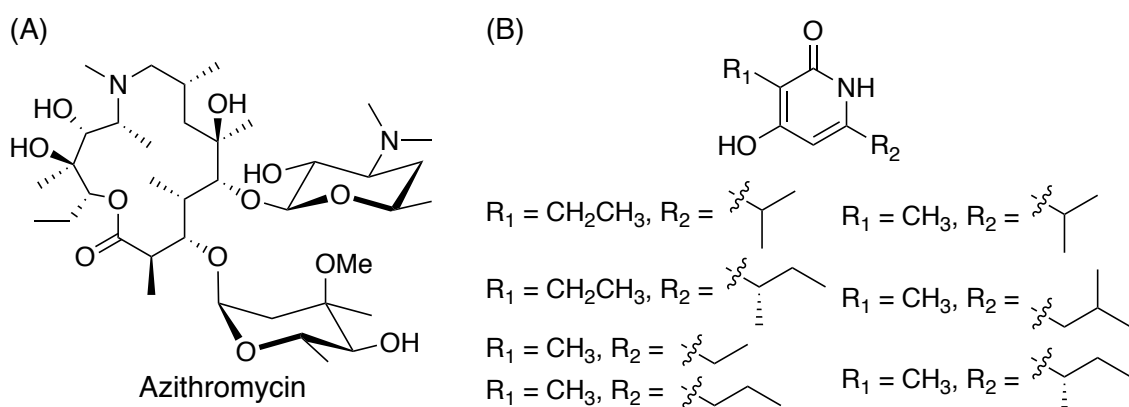


Figure 57. (A) Azithromycin の構造, (B) 海藻から得られた *Streptomyces sp.* の培養抽出物の多様性拡大抽出物から得られた α -pyridone 構造を有する化合物

一般的にマクロライドの構造活性相関研究では、元々有していた有用な生物活性が消失することがしばしば見られるため、元の環構造を保ったまま置換基の変更や官能基修飾が行われていることが多い。例えば、本研究で基盤として用いる brefeldin A についても構造活性相関研究のため様々な誘導体が合成されているが、Figure 58 に示すようにそれらの多くは天然物が持つ 13 員環ラクトン構造が保存された構造を有している (Figure 58).^{77,78}

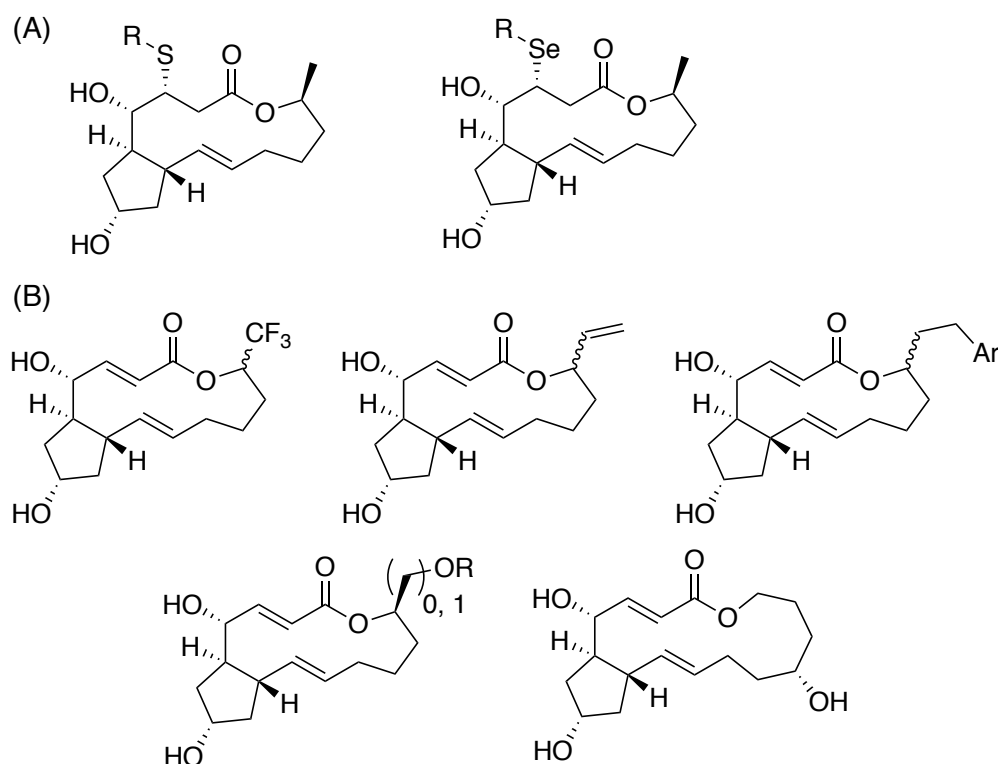


Figure 58. (A) Fanwick, Cushman, および (B) Helmchen らによる brefeldin A の構造活性相関研究 (R = アルキル基)

マクロライドのラクトン構造を変化させた例として、Ōmura および Sunazuka らは erythromycin A の分子内渡環反応とトランスラクトン化により EM900 を合成し、抗菌活性を意図的に消失させ、erythromycin A が元々有する抗炎症作用のみに特化させることに成功したことを報告している (Figure 59).⁸⁷ また Wilkening らは、erythromycin A を azalide iminoester **101** へと誘導した後に、トランスラクトン化により **102** や **103** の合成を行っている (Figure 60).⁸⁸

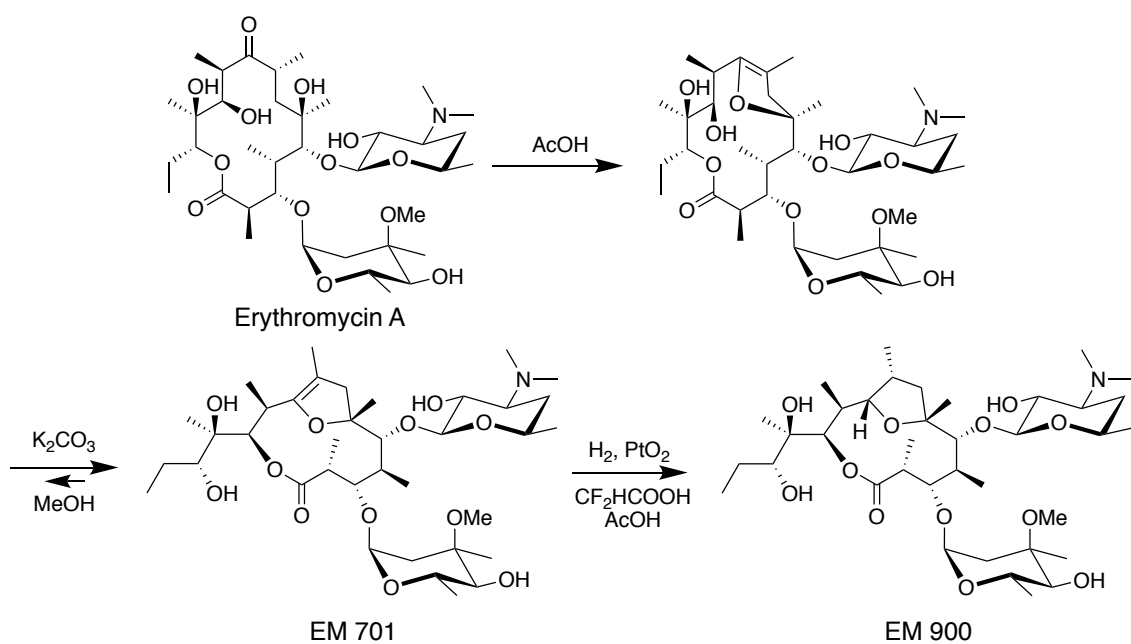


Figure 59. EM900 の合成

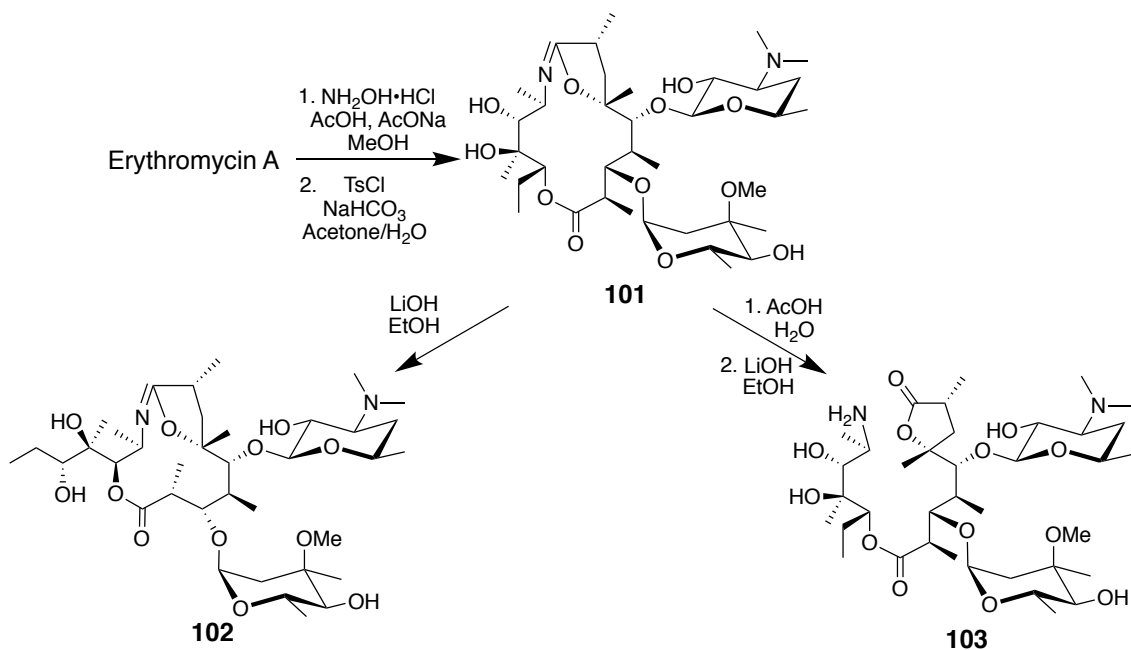


Figure 60. Wilkening らの erythromycin A の誘導体合成

生物活性の増強を目指した一般的な構造活性相関研究とは異なり，本研究の目的は多様な構造を有する化合物ライブラリーの構築であるため，序論で述べた戦略にある環骨格の組み換えは有用な手段であると考えられる．また本戦略では，マクロライドに対してこれまであまり行われてこなかった環骨格の組み換えを行うため，既存の化合物とは異なったケミカルスペースを創出できると期

待できる。

非天然型の大環状構造を有する化合物ライブラリーは、創薬研究におけるスクリーニングソースとして有用であると期待できる。⁸⁹ 環状化合物は、鎖状の化合物と比較し立体配座が固定されることにより、ターゲットタンパク質との結合強度の改善や膜透過性の向上が見られることが知られている。^{90,91} 例えば Larhed らは、HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の探索研究の中で、環状構造を有するペプチド誘導体 **105** を合成した。化合物 **105** は、鎖状構造を有する **104** と比較して、膜透過性 (P_{app}) と *in vitro* での HIV-1 プロテアーゼ阻害活性 (EC_{50}) の向上が見られた (Figure 61).⁹²

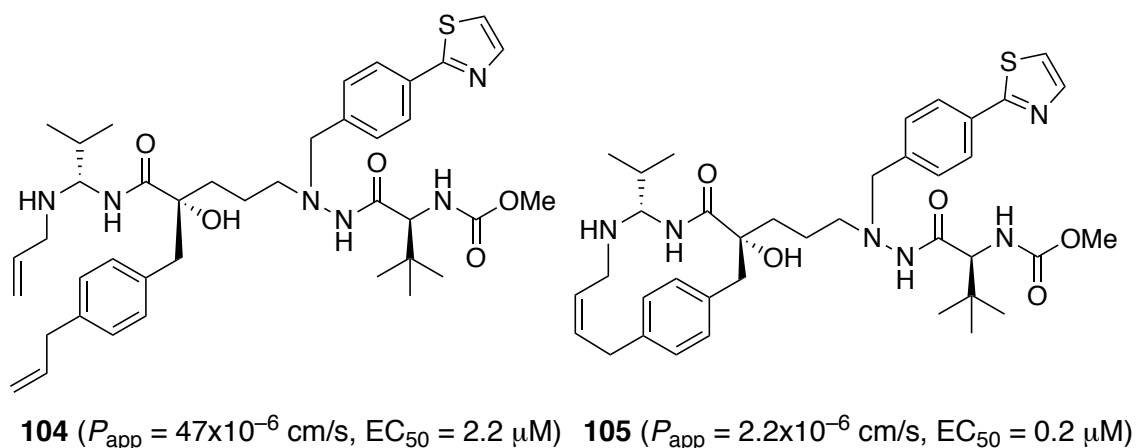


Figure 61. 環状構造を導入した構造活性相関研究

Spring は、多様性指向型合成の考えに基づき精力的に大環状構造を有する化合物ライブラリーの構築を行っている。^{93,94} アミノ酸から誘導したアルキンおよびカルボン酸を有する **106** とアジドおよびアミンを有する **107** をビルディングブロックとして、縮合、Huisgen 環化およびジケトピペラジンの構築により、環状ペプチド類縁体ライブラリーの構築を行った (Figure 62).⁹³ このライブラリーに含まれる化合物群は、既存の創薬研究で用いられてきた化合物群とは異なるケミカルスペースを有していた。さらに、顕著な抗菌活性を示す化合物を見出し、大環状構造を有する化合物ライブラリーの有用性を示した。

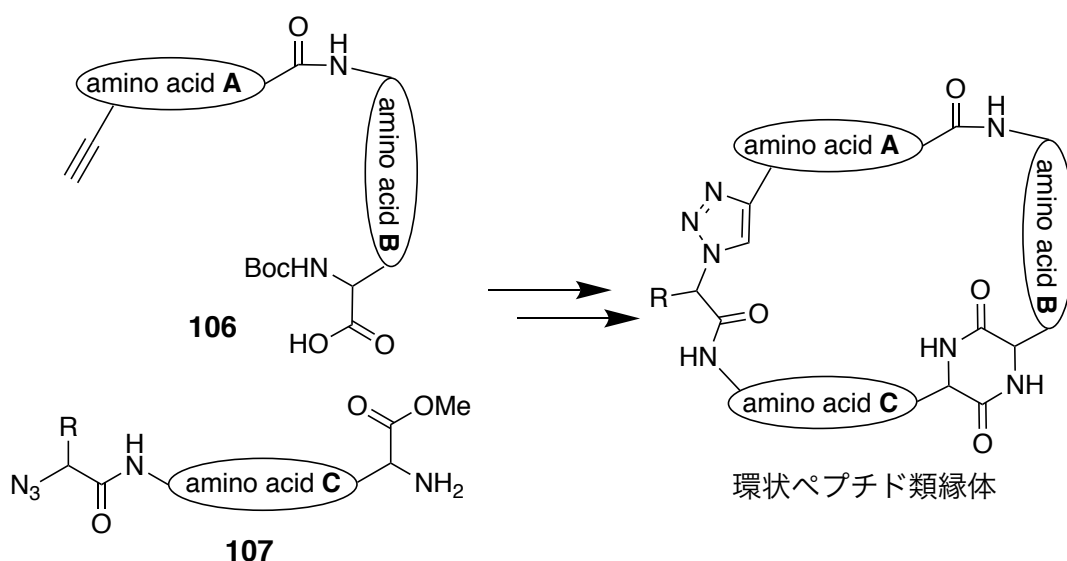


Figure 62. Spring らによる環状ペプチド類縁体ライブラリー

本研究ではマクロライドに共通して見られる構造的特徴である環状ラクトン構造とヒドロキシ基を利用し、窒素原子の導入と環骨格の組み換えを行う。Brefeldin A は、その構造中に 13 員環ラクトン構造と 2 つのヒドロキシ基を有するため、本研究に適した基質であると考えた。

Figure 63 に brefeldin A の構造を基盤とした本研究の戦略を示した。まず brefeldin A が有するヒドロキシ基をアミノ基へと変換し、アミノ酸構造を導入する。Figure 63 では例として、グルタミン酸を縮合した構造を示している。その後、ラクトンの加水分解とマクロラクタム化によりエステル-アミド交換を行うことで、非天然型のマクロラクタムを構築する。さらに、アミノ酸上の官能基と brefeldin A の構造に残るヒドロキシ基を用いて新たな環構造を構築することで、多様な環構造を有する化合物群を構築できると期待できる (Figure 63A)。また、ラクトンの加水分解体 **108** および **109** のような構造を経由することで、化合物ライブラリーの拡大が望めると考えた。化合物 **108** および **109** は大環状構造を有していないものの、生理活性物質である prostaglandin 類と類似した構造を有している (Figure 63B)。そのため、このような化合物もライブラリーに加えることで、有用な生物活性を有する化合物を見出せると期待した。本戦略により、PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の生合成では前駆体とならないポリケチド構造とアミノ酸構造を組み合わせることで、新たなケミカルスペースを有

する非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の創出を目指した。

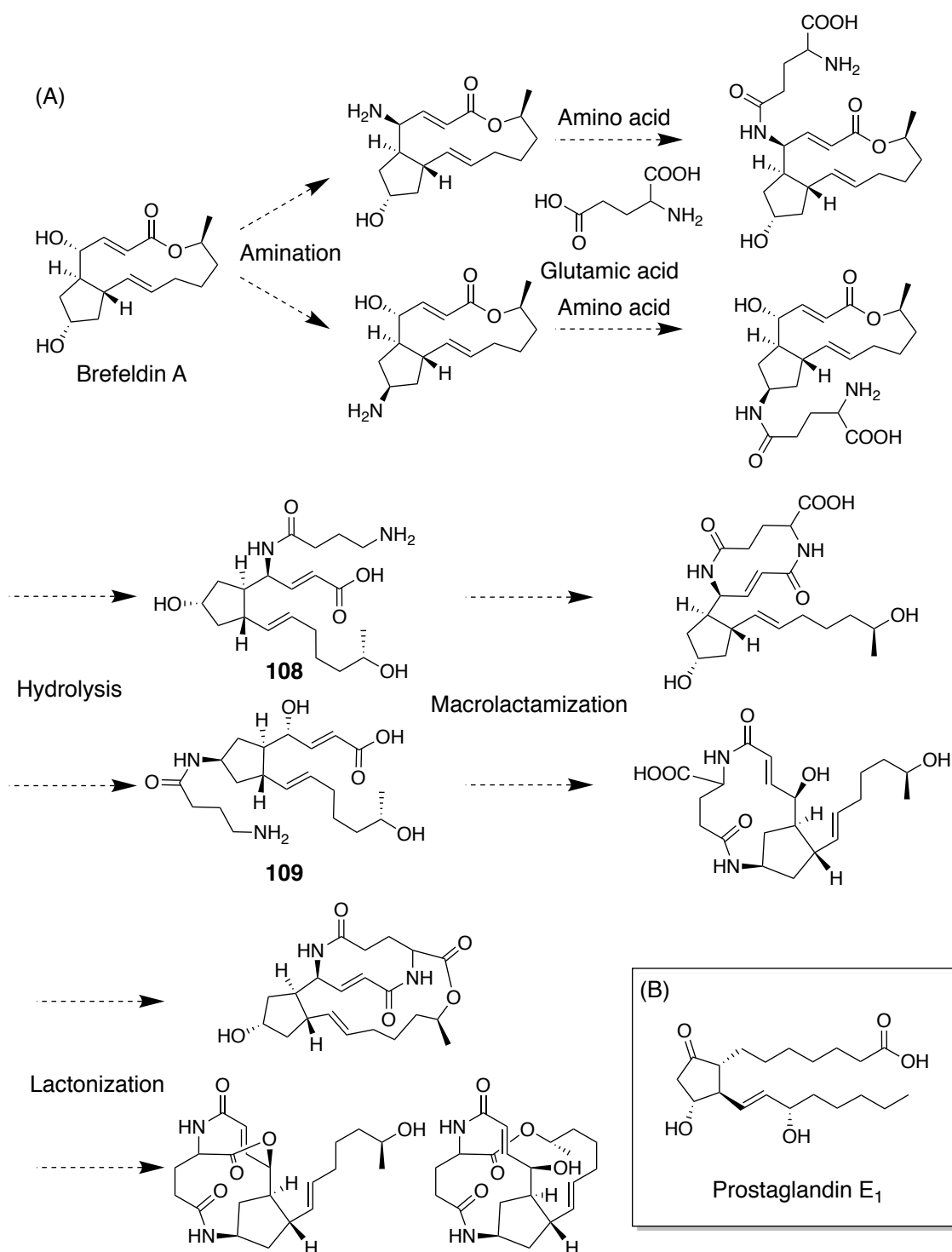


Figure 63. (A) アルカロイド型化合物群の構築戦略
(B) Prostaglandin E₁ の構造

第 2 節 Brefeldin A 誘導体の合成

第 1 節で述べた戦略に基づきアルカロイド型化合物群を創出するため，brefeldin A のヒドロキシ基をアミノ基へと変換することとした．アミノ酸構造をエステル結合ではなく，より強固なアミド結合を介して導入することで，その後の骨格変換反応での副反応を防ぐことができると考えた．Brefeldin A は 2 つのヒドロキシ基を有しているため，C4 位のヒドロキシ基をアミノ基へと変換した **110** および C7 位のヒドロキシ基をアミノ基へと変換した **111** の合成を行った (Figure 64).

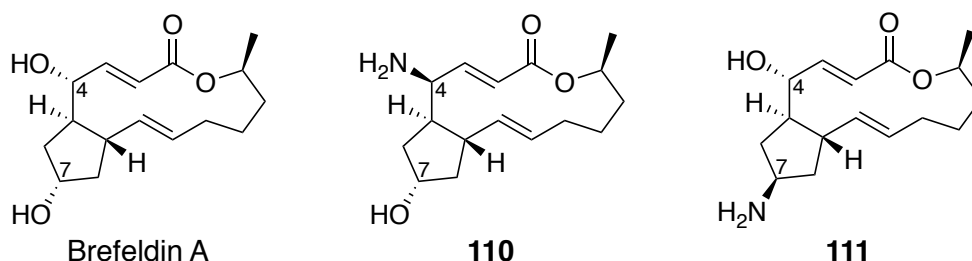
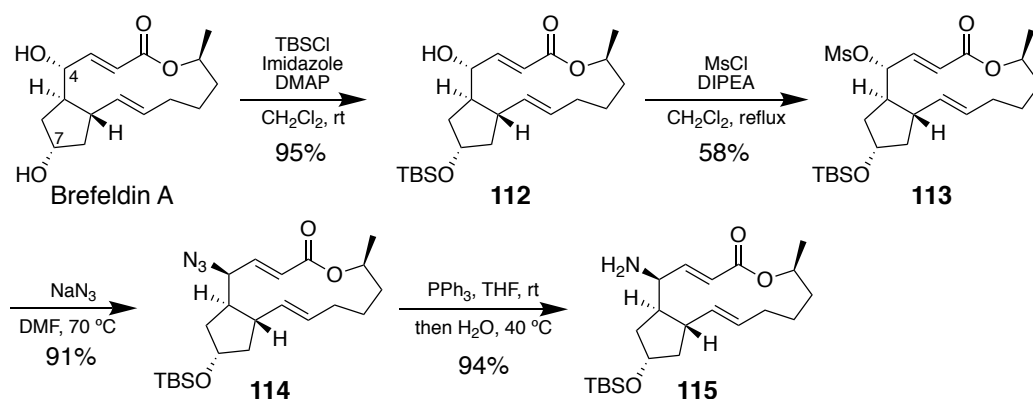


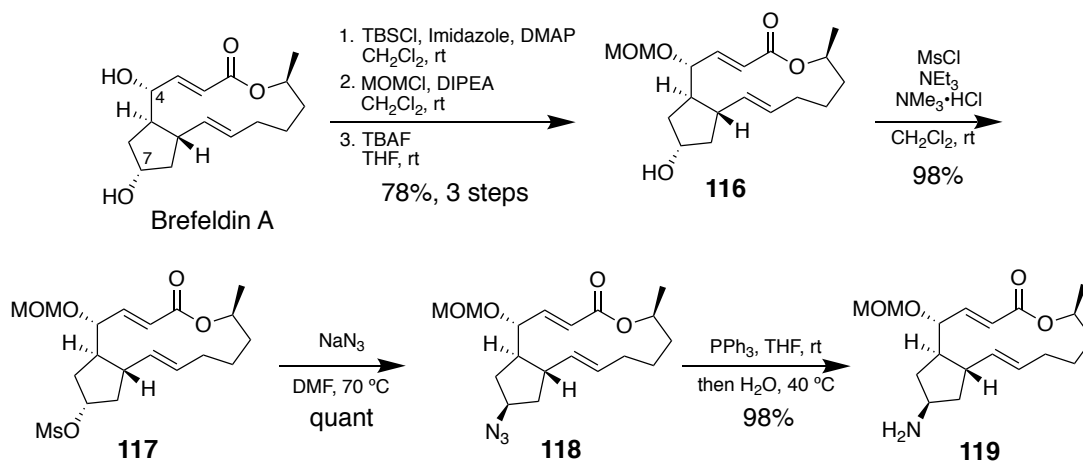
Figure 64. Brefeldin A, 化合物 **110** および **111** の構造

まず始めに brefeldin A の C4 位のヒドロキシ基のアミノ基への変換を行った．Brefeldin A のシクロペンタン環に隣接した C4 位のヒドロキシ基よりも空いている C7 位のヒドロキシ基の反応性が高いことを利用し，C7 位のヒドロキシ基を TBS 基で保護した **112** を得た．化合物 **112** の C4 位のヒドロキシ基のメシル化，ジアゾ化により得られた **114** に対して Staudinger 反応による還元を行うことで，C4 位がアミノ化された **115** を得た (Scheme 21)．化合物 **115** の C4 位の絶対立体配置については，(R)- および (S)-N-Boc-phenylglycine (BPG) とそれぞれ縮合させ BPG アミドとし，2 つのジアステレオマー間の ¹H NMR 化学シフト値の差から決定した.⁹⁵ C4 位以外の不斉点については天然物の絶対立体配置が保存されていることから Scheme 21 に示す形に決定した．



Scheme 21. 化合物 **115** の合成

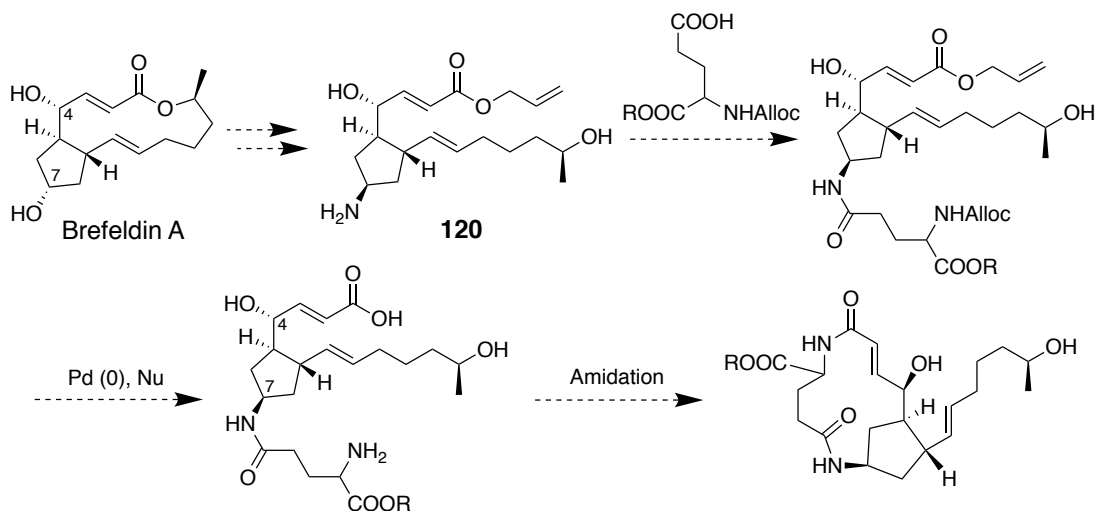
続いて，brefeldin A の C7 位のヒドロキシ基のアミノ基への変換を行った．C7 位のヒドロキシ基が TBS 基で保護された **112** に対して，C4 位のヒドロキシ基を MOM 基で保護し，C7 位のヒドロキシ基の TBS 基を除去した **116** を得た．化合物 **116** の C7 位のヒドロキシ基のメシル化，ジアゾ化により得られた **118** に対して Staudinger 反応による還元を行うことで，C7 位がアミノ化された **119** を得た (Scheme 22)．化合物 **119** の絶対立体配置については，天然物の絶対立体配置が保存されていることと，次節で **119** を原料として得られた **15** の NOESY 相関から Scheme 22 に示す形に決定した．



Scheme 22. 化合物 **119** の合成

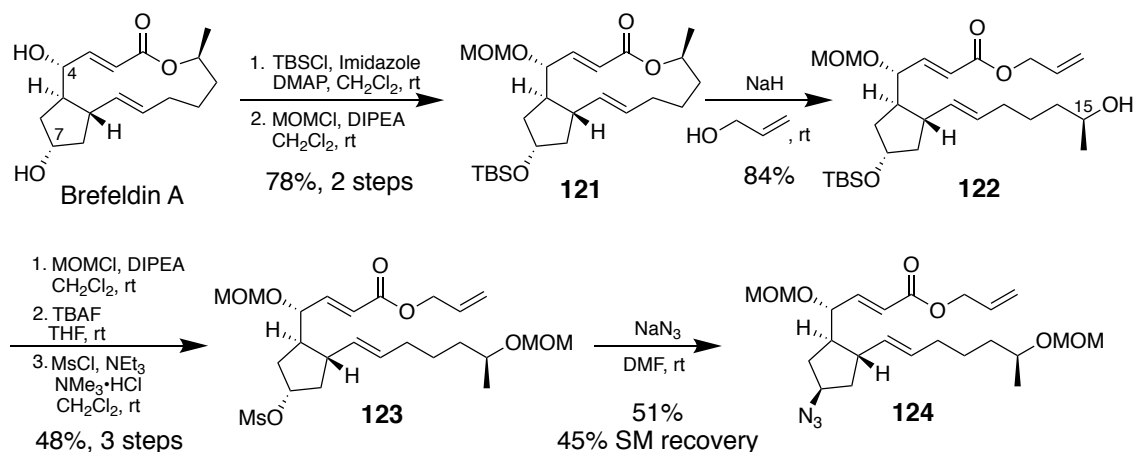
化合物 **115** および **119** に加えて，アミノ酸と縮合する前にラク톤を開環した **120** の形への誘導を検討した．ラク톤の開環で生じるカルボン酸をアリルエステルとし，導入するアミノ酸構造のアミノ基の保護基を Alloc 基とするこ

とで、両方の保護基を一挙に除去できると考えた (Scheme 23).



Scheme 23. 7-Amino brefeldin A の allyl エステル誘導体の合成計画

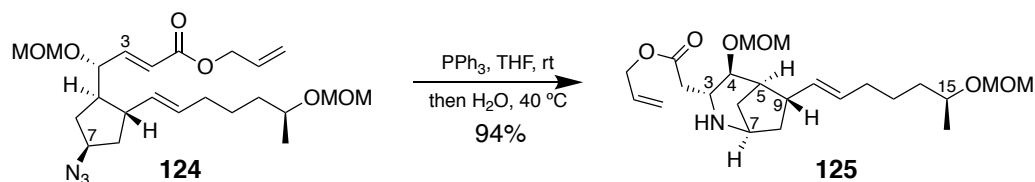
Brefeldin A から **116** を合成する際と同様の手法で、C4 位および C7 位のヒドロキシ基をそれぞれ MOM 基と TBS 基で保護した **121** を合成した. 化合物 **121** に対して、アリルアルコール中で水素化ナトリウムを作用させることでエステル交換により allyl エステルとした **122** を得た. 化合物 **122** の C15 位に新たに生じたヒドロキシ基を MOM 基で保護し、C7 位のヒドロキシ基の保護基の除去と官能基変換を行い、C7 位がアジド化された **124** を合成した (Scheme 24).



Scheme 24. 化合物 **124** の合成

化合物 **124** に対して Staudinger 反応を行ったところ、C7 位のアジド基が還元されアミノ基になった化合物ではなく、還元されてできたアミノ基が C3 位の

α,β -不飽和二重結合に対して Michael 付加したと考えられる **125** が得られた (Scheme 25). 化合物 **125** の平面構造は, 各種 NMR スペクトルとマスペクトルから決定した (Figure 65). また, 化合物 **125** の相対および絶対立体配置は, Figure 65 に示す NOESY 相関が観測されたことと C4, C5, C9 および C15 位の立体配置が天然物から保存されていることから Scheme 25 に示す形に決定した.



Scheme 25. 化合物 **125** の合成

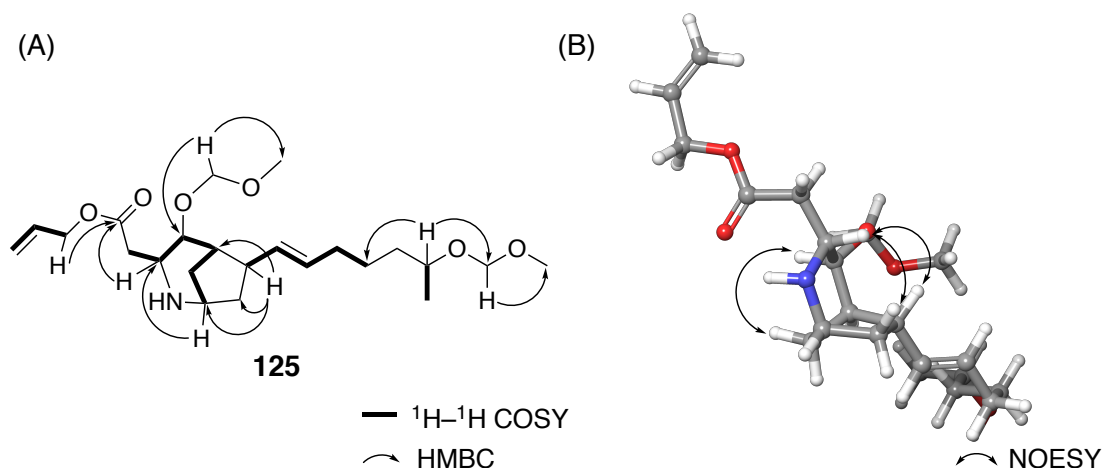


Figure 65. (A) 化合物 **125** の平面構造および (B) 相対立体配置

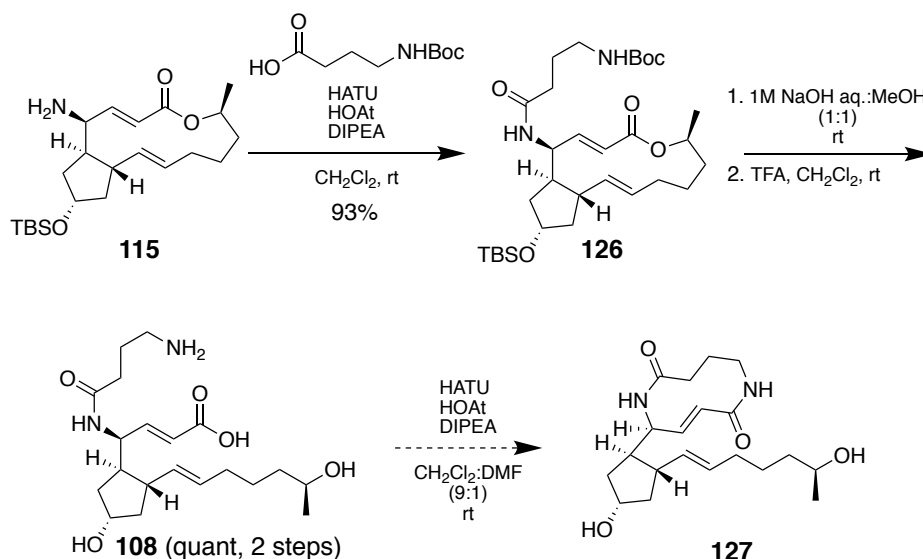
当初目的とした化合物を得ることはできなかったが, 化合物 **125** を基盤とする骨格の 1 つとして用いることとした. 次節において, 化合物 **115**, **119** および **125** に対してアミノ酸構造の導入を行い, エステル-アミド交換の検討を行った.

第3節 エステル-アミド交換反応の検討

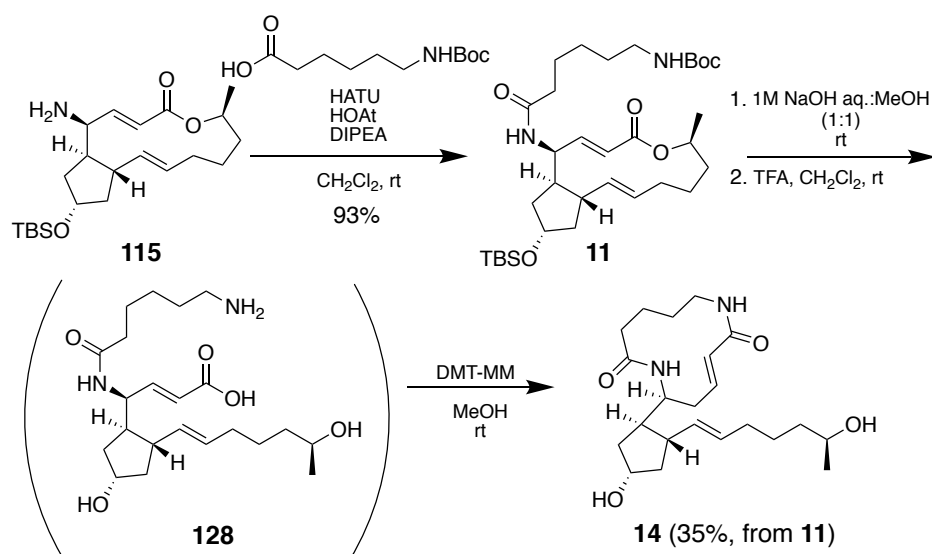
本節では Figure 63 に示した戦略に基づき、化合物 **115**, **119** および **125** を用いて、アミノ酸構造の導入およびエステル-アミド交換を行い、非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物ライブラリーの構築が可能であるか検討した。

検討に用いるアミノ酸構造として、GABA もしくは 6-アミノヘキサン酸を選択した。エステル-アミド交換による生成物の構造を考慮したとき、新たに形成される環構造はトランス配座の二重結合とアミド結合を含むため、アミノ基とカルボン酸の間の炭素数が少ない α -アミノ酸構造では環を形成できないと考え、より長い炭素鎖を有する GABA もしくは 6-アミノヘキサン酸を用いて本戦略が適用可能か検討を行った。

まず始めに、**115** を用いて検討を行った。化合物 **115** と *N*-Boc-GABA を用いて縮合を行い、**126** を得た。化合物 **126** に対するラクトンの加水分解と Boc 基の除去により得られた **108** を用いてマクロラクタム化を検討したが、環化体 **127** は得られなかった (Scheme 26)。一方、化合物 **115** に *N*-Boc-6-アミノヘキサン酸を導入した **11** を用いて、保護基の除去と環化の検討を行ったところ、環化体 **14** を得ることができた (Scheme 27)。

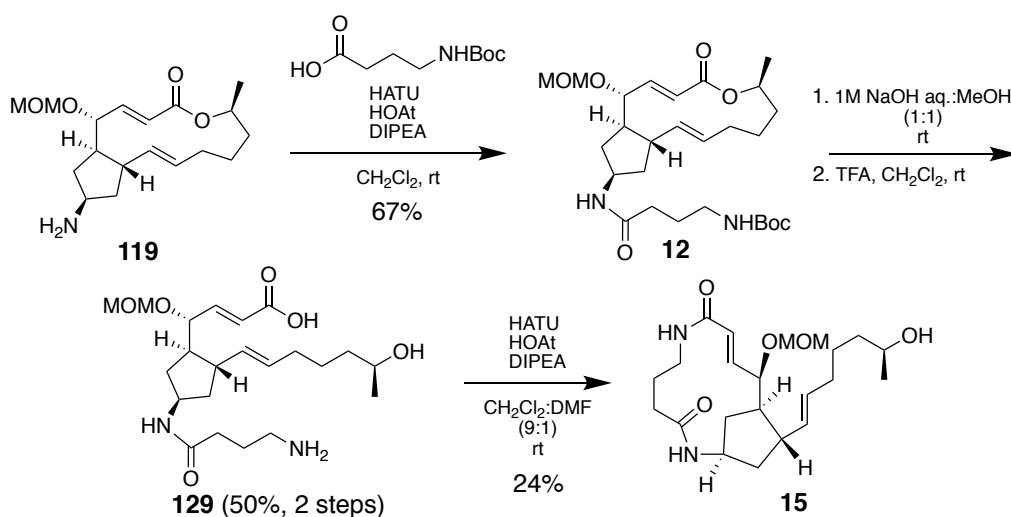


Scheme 26. 化合物 **115** と *N*-Boc-GABA の縮合およびエステル-アミド交換

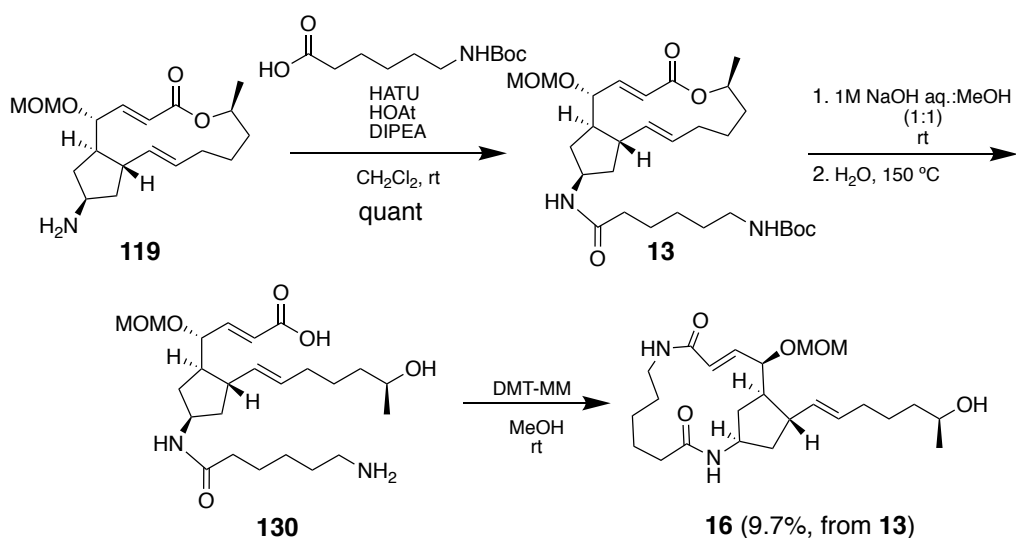


Scheme 27. 化合物 **115** と *N*-Boc-6-アミノヘキサン酸の縮合およびエステル-アミド交換

続いて、**119** と *N*-Boc-GABA を用いて縮合を行い、**12** を得た。化合物 **12** に対するラクトンの加水分解と Boc 基の除去により得られた **129** を用いてマクロラクタム化を行ったところ、環化体 **15** が得られた (Scheme 28)。さらに、導入するアミノ酸構造として *N*-Boc-6-アミノヘキサン酸を用いて得られた **13** に対しても同様の検討を行ったところ、環化体 **16** を得た (Scheme 29)。

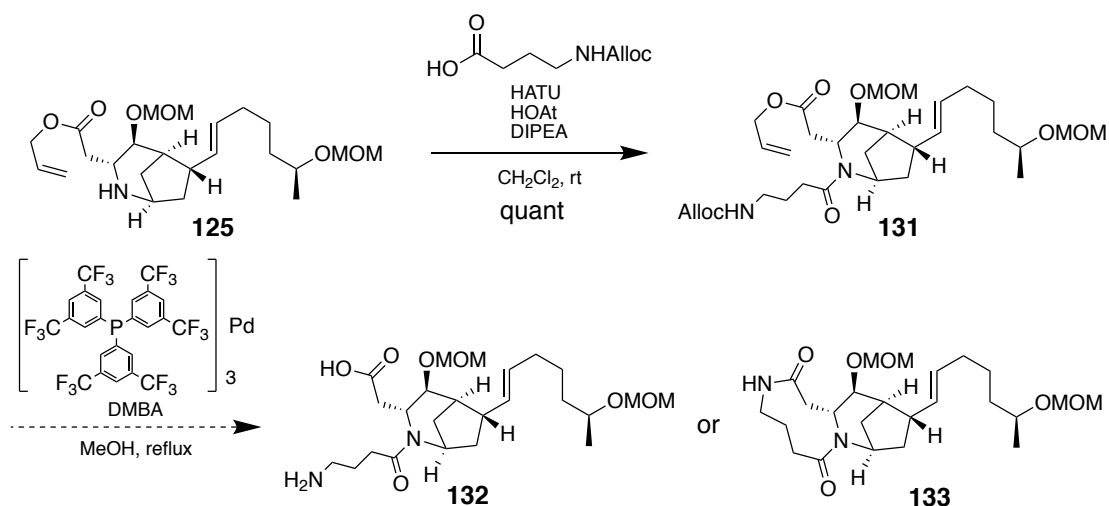


Scheme 28. 化合物 **119** と *N*-Boc-GABA の縮合およびエステル-アミド交換



Scheme 29. 化合物 **119** と *N*-Boc-6-アミノヘキサン酸の縮合およびエステル-アミド交換

化合物 **125** についても、*N*-Alloc-GABA との縮合および環化の検討を行った。化合物 **125** と *N*-Alloc-GABA との縮合体 **131** に対して DMBA と Tris{tris[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphine}palladium(0) を用いてカルボン酸のアリルエステルと Alloc 基の除去を行ったところ、原料の消失は確認できたものの **132** もしくは **133** の単離には至らなかった (Scheme 30)。



Scheme 30. 化合物 **125** と *N*-Boc-GABA の縮合およびエステル-アミド交換

現時点では **125** から環化体を得ることはできていないが、保護基や異なる炭素長のアミノ酸構造を用いることで環化体を得ることができると考えている。

第4節 考察

Brefeldin A に対してアミノ酸構造を導入し、ラク톤の加水分解とエステル-アミド交換による非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の創出を目指し、本戦略が適用可能か検討を行った。その結果、brefeldin A 誘導体に対して GABA もしくは 6-アミノヘキサン酸を導入し、エステル-アミド交換を行うことで **14**, **15** および **16** が得られた (Figure 66)。この結果から、本戦略による非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の創出が可能であることが示された。

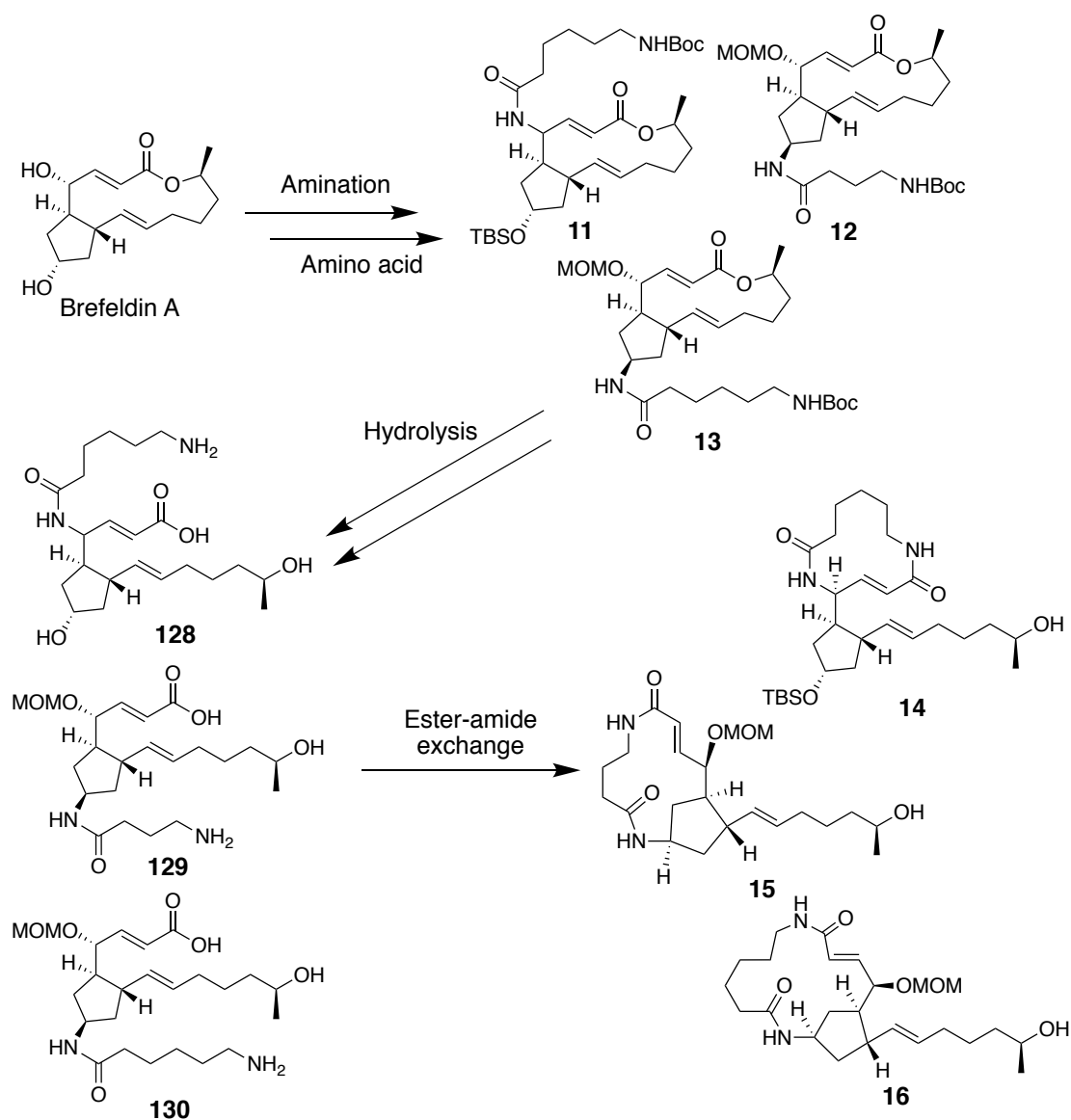


Figure 66. Brefeldin A の構造を基盤とした
非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド型化合物の創出

今後は、各反応条件の最適化と導入するアミノ酸構造を変えることで多様な構造を有する化合物の取得を行っていく予定である。例えば、Figure 63 に示したように δ -カルボン酸を有するグルタミン酸を用いることで、エステル-アミド交換によりできる環構造とは別にもう 1 つの環構造を構築することができる (Figure 63)。また、ジペプチドなどを用いても本ライブラリーの拡大ができると期待している。これまでと同様に **115**, **119** および **125** に対してジペプチドを導入し、エステル-アミド交換を行うことで、様々な化合物の合成が可能である (Figure 67)。

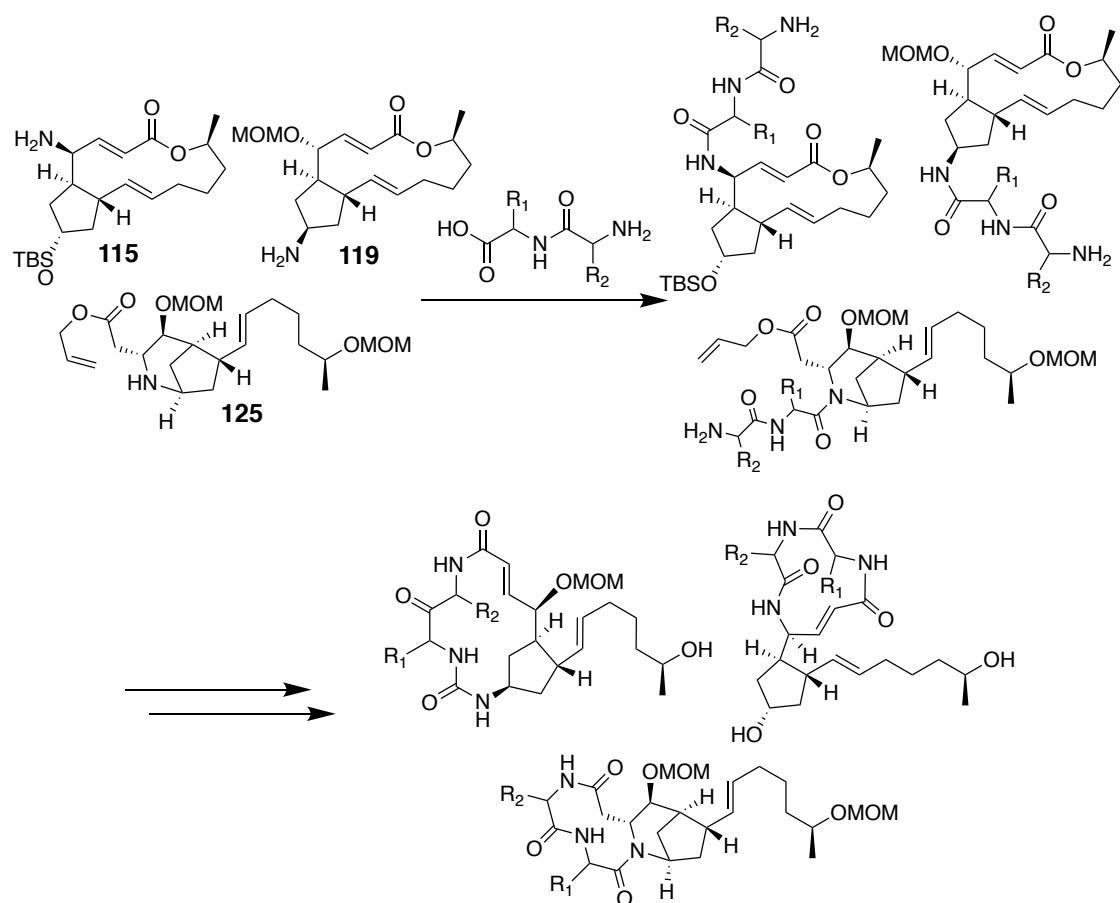


Figure 67. 導入するアミノ酸構造としてジペプチドを用いた例

これら一連の戦略は、マクロライドに共通する構造的特徴であるヒドロキシ基とラクトン構造を利用しているため、他のマクロライドにも適応可能であると期待できる。例えば、erythromycin A のアグリコンである erythronolide に適用した図を Figure 68 に示す。Erythronolide の 3 つの 2 級ヒドロキシ基をアミノ基

に変換し，アミノ酸構造の導入を行う．その後，エステル-アミド交換と残った官能基を利用した新たな環骨格の構築により，多様な構造を有する非天然型 PKS-NRPS ハイブリット型化合物ライブラリーを構築することができる (Figure 68).

本戦略で得られる化合物群は，**humulene** を用いて構築された化合物ライブラリーとは大きく異なるケミカルスペースを有していることが期待できる．そこで，実際に化合物は得られていないものの，得られると予想される化合物について次章において構造多様性の評価を行い，**humulene** の構造を基盤とした化合物ライブラリーとケミカルスペースの比較を行った．

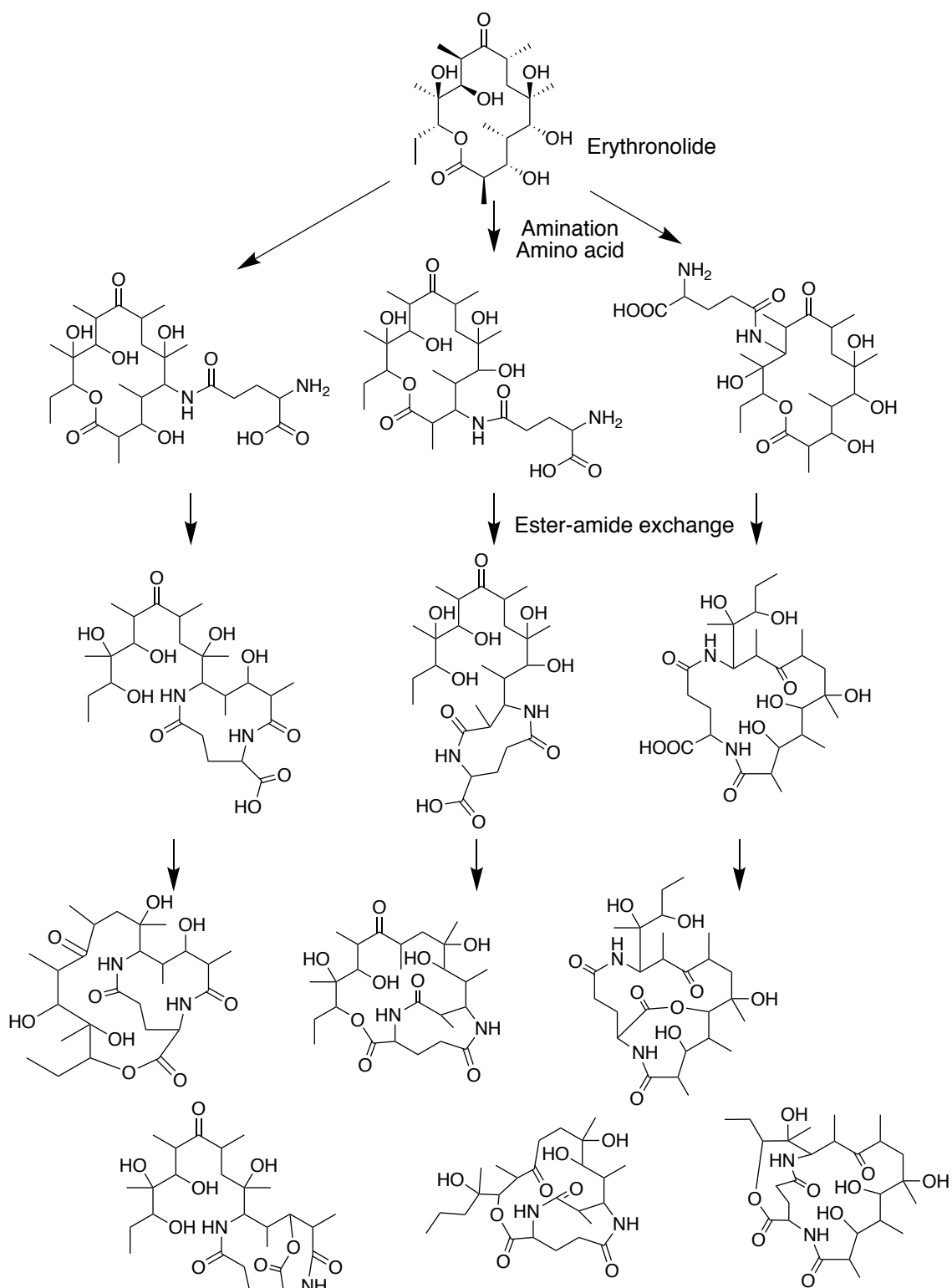


Figure 68. Erythronolide に本戦略を適用した例

第 4 章 得られた化合物の評価

第 1 節 構造多様性の評価

第 1 項 構造多様性の評価の手法

本節では第 1 章および第 2 章で得られた化合物群と、第 3 章の戦略により得られると期待できる化合物群の構造多様性の評価をケモインフォマティクスの手法を用いて行った。

化合物ライブラリーの構造多様性を評価する手法の 1 つとして、PCA (Principal Component Analysis) が存在する。PCA は、化合物群の構造的なパラメーターや物理化学的なパラメーターに対して主成分解析を行い、二次元や三次元のグラフにプロットを行ったものである。PCA プロットのグラフでは、化合物ライブラリーのケミカルスペースの広がりを表すことができる。序論で述べたように Feher らは PCA の手法を用いて、合成化合物、天然物および医薬品の構造多様性を評価し、合成化合物に比べ天然物と医薬品は広いケミカルスペースを有しており、また、天然物と医薬品のケミカルスペースの広がりが良く一致していることを報告した (Figure 2).⁶ このことから、合成化合物と比較して医薬品と同程度のケミカルスペースの広がりを有する天然物は医薬品シードの探索源として有用であると言える。

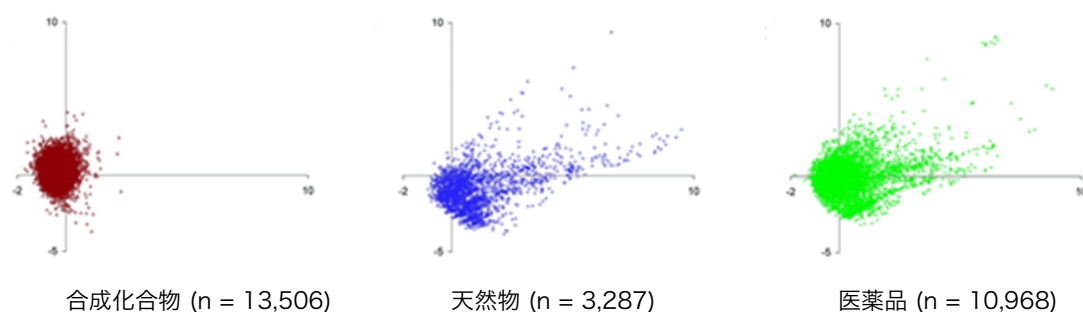


Figure 2. 合成化合物、天然物および医薬品の PCA を用いた構造多様性の評価
(*J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 218–227.より引用, 編集)

化合物ライブラリーのケミカルスペースの広がりを表す PCA プロットと異なり， PMI (Principal Moment of Inertia) プロットのグラフでは化合物の構造の空間的な広がり进行评估することができる.⁹⁶ PMI プロットのグラフでは， 三角形のグラフの左上に近づくほど直線的な構造， 下側に近づくほど平面的な構造， 右上に近づくほど球状の構造を有していることを表している.

これまでの創薬研究ではコンビナトリアルケミストリーなどを駆使した化合物ライブラリーの構築が行われてきた. これにより大量の化合物の合成が可能である一方で， 合成された化合物に直線的もしくは平面的な構造が多いことが問題とされている.⁶⁹ Brown らは， 生物活性低分子のデータベースから無作為に 9000 個の化合物を抽出し， PMI プロットにより評価を行った.⁹⁷ その結果， 含まれる構造の多くが直線的な構造を有していることを明らかにした (Figure 69).

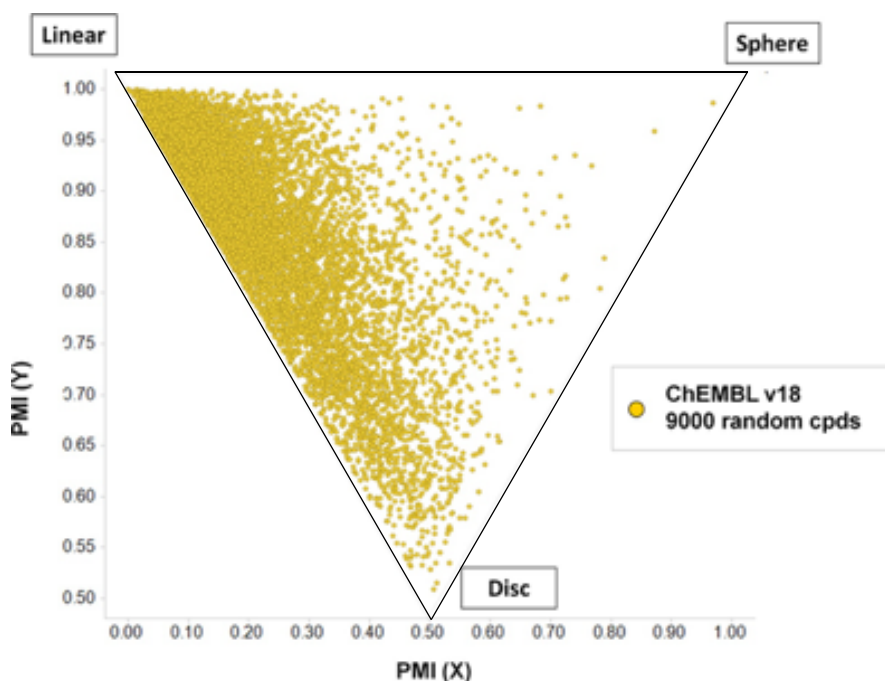


Figure 69. Brown らによる ChEMBL データベースの化合物の PMI プロット
(*J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.より引用，編集)

近年の創薬研究では， 三次元性の高い化合物は平面的な化合物よりも標的分子への選択性や溶解性の点において有利であるため， 医薬品シードとして適していると言われている.⁶⁹ O'Brien らは， アルキルリチウム試薬を用いて医薬品リード化合物様の構造を指向し， 高い三次元構造を有する化合物ライブラリー

の構築を可能とするコア骨格の合成法を確立した (Figure 70A). この骨格を有したバーチャルライブラリーを PMI プロットを用いて評価し、医薬品シード化合物として適した構造を見出した (Figure 70B).⁹⁸

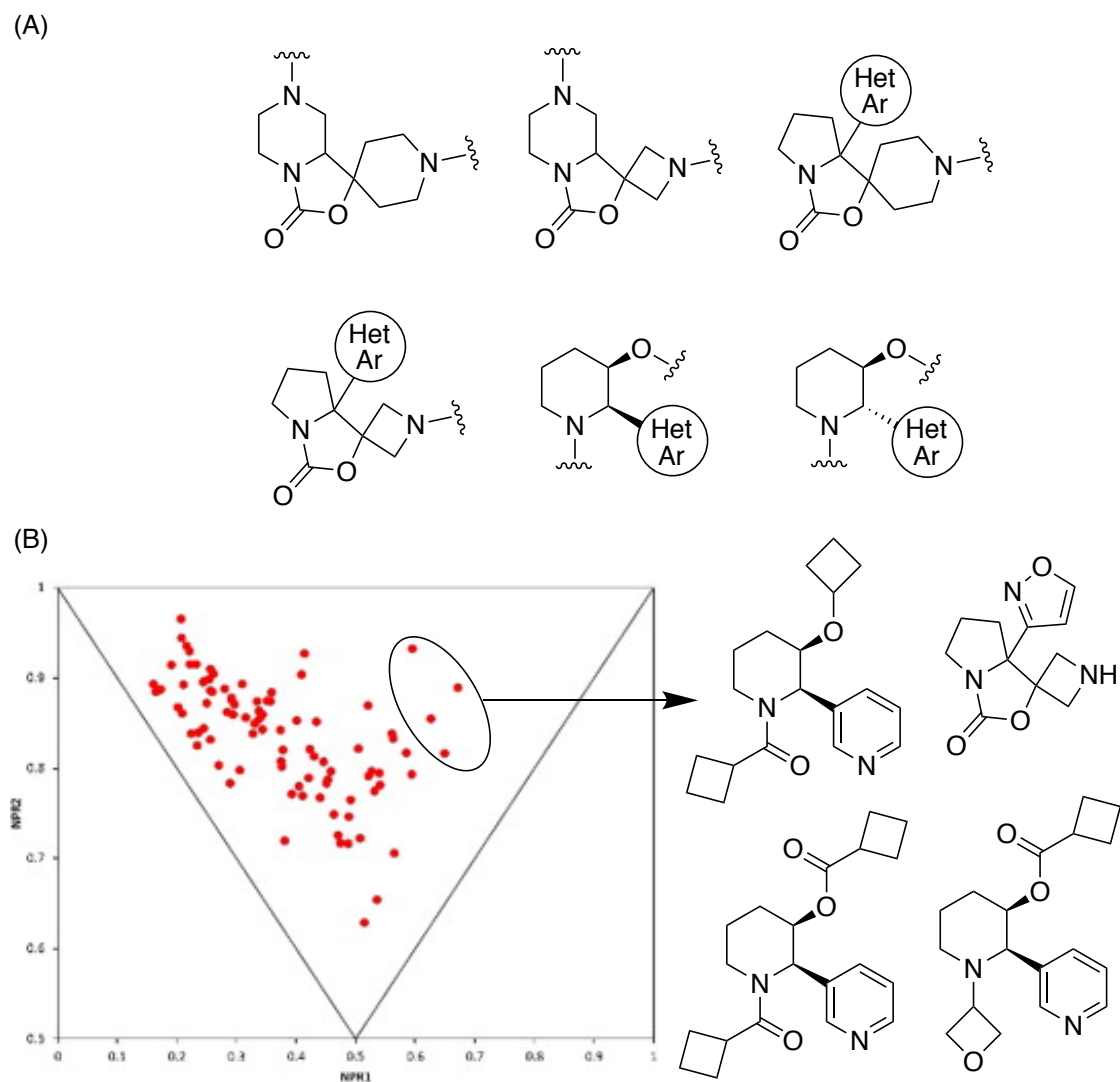


Figure 70. (A) O'Brien らのバーチャル化合物ライブラリーのコア骨格
(B) バーチャル化合物ライブラリーの PMI プロットと抽出された構造
(*Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2680–2694.より引用, 編集)

ケモインフォマティクスの手法を用いて化合物ライブラリーの構造多様性を評価することで、創薬研究における有用性を評価することができる。本研究において第 1 章および第 2 章で得られた化合物群および第 3 章の戦略により得られると期待できる化合物群について (Figure 71, 72, 73), 次項において PCA を用

いて、第3項においてPMIを用いて構造多様性の評価を行った。なお、第3章の戦略により得られると期待できる化合物は、GABA、グルタミン酸およびアラニン-アスパラギン酸ジペプチドを導入した化合物、それらのラクトン加水分解体およびエステル-アミド交換により得られる化合物とした (Figure 73).

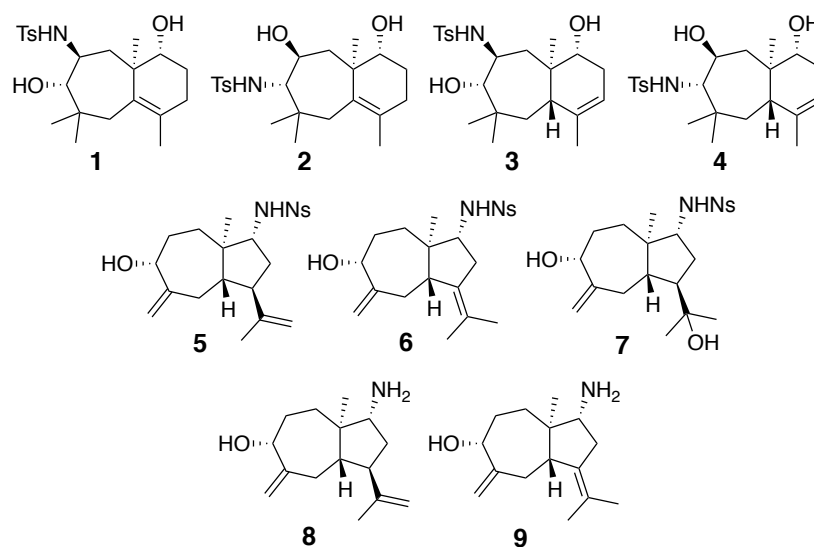
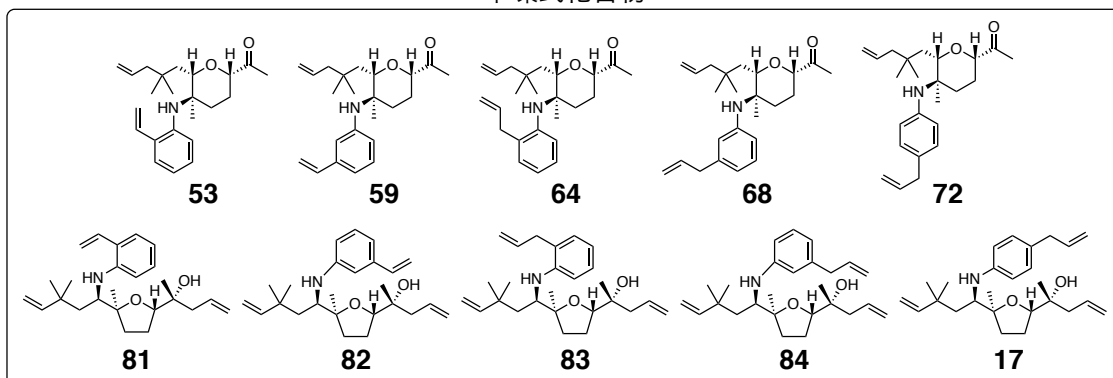
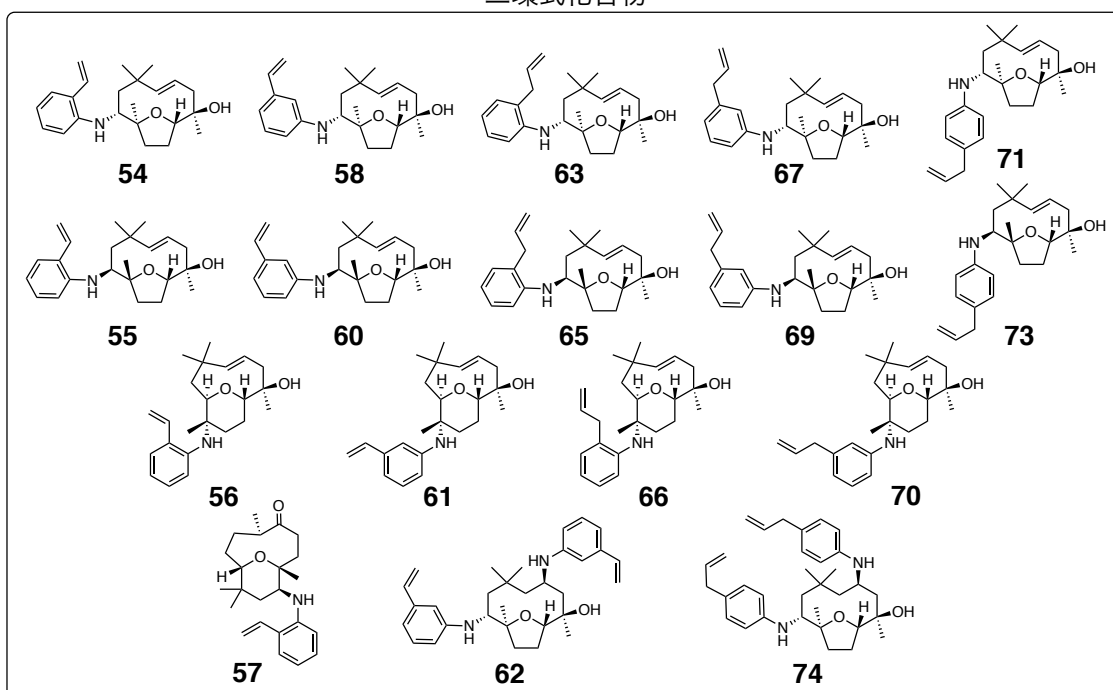


Figure 71. 第1章で得られたテルペノイドアルカロイド型化合物群

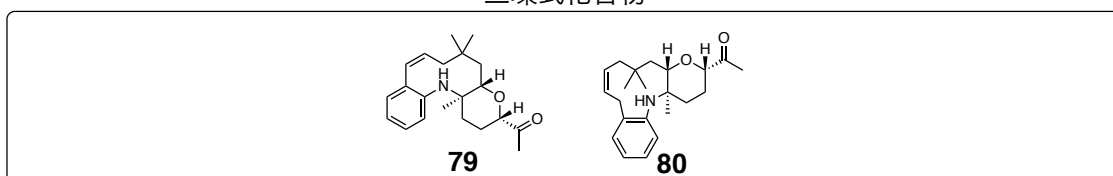
単環式化合物



二環式化合物



三環式化合物



大環状化合物

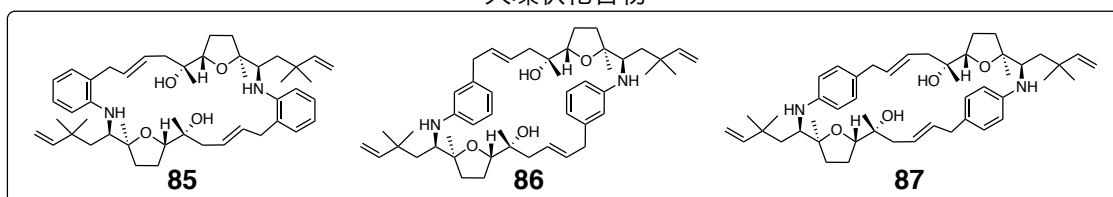
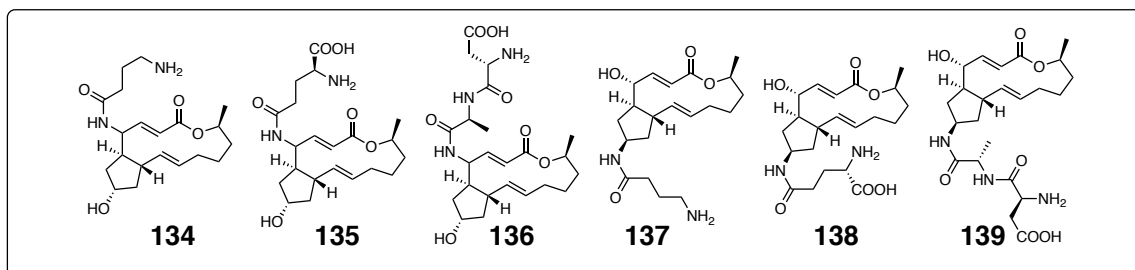
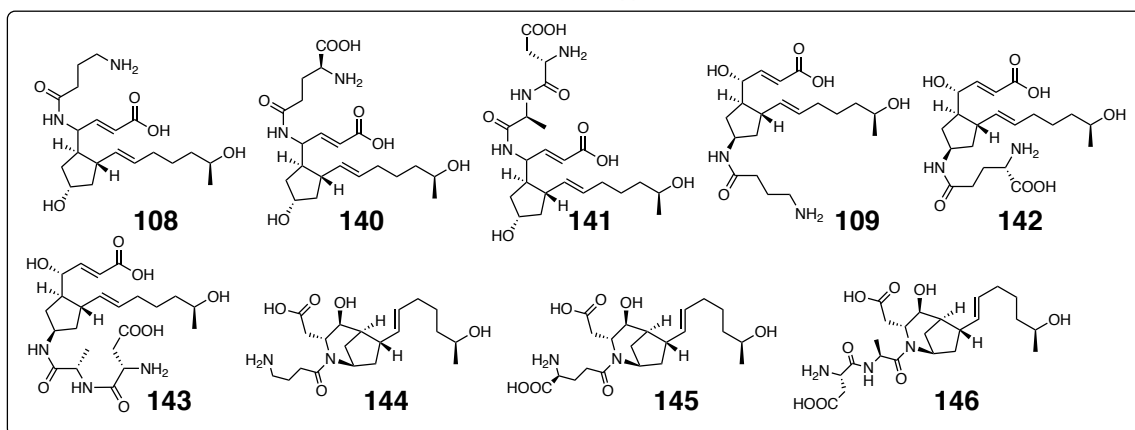


Figure 72. 第2章で構築されたテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリー

Brefeldin A-アミノ酸縮合体



加水分解体



非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド化合物

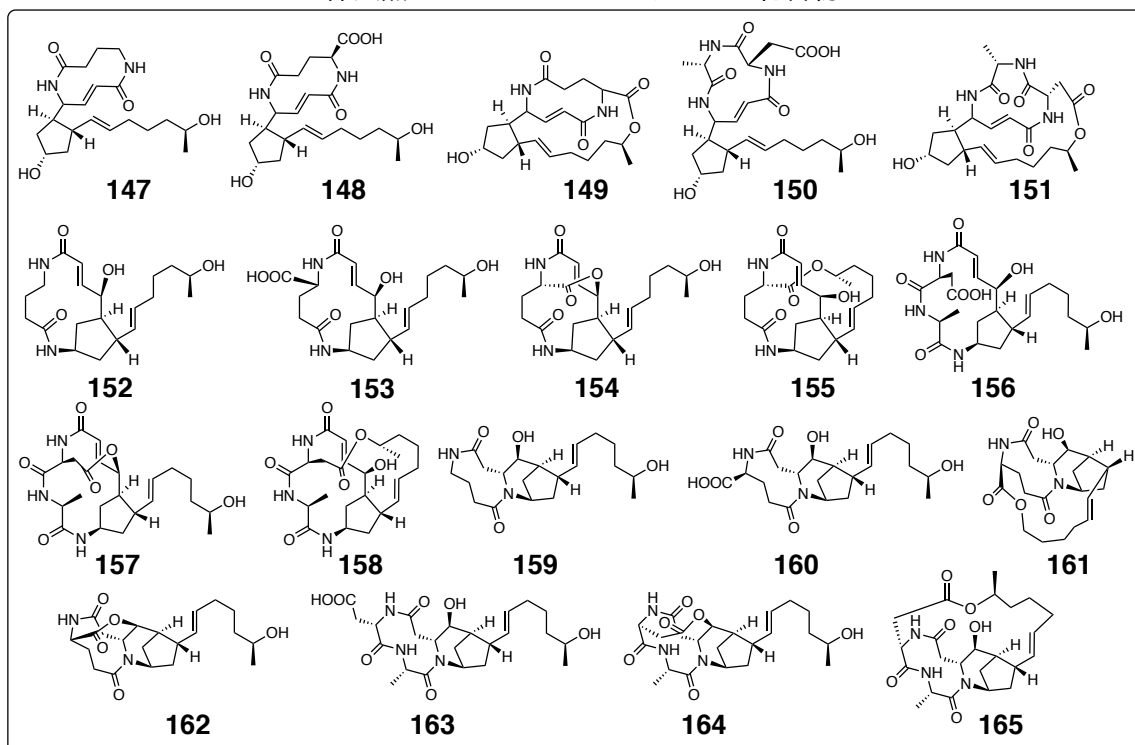


Figure 73. 第3章の戦略により得られると期待できる化合物群

第2項 PCA を用いた評価

Figure 71, 72 および 73 に示した化合物と代表的な医薬品および天然物に対して、Table 1 に示す 16 種のパラメーターを用いて PCA により構造多様性の評価を行った (Table 1, Figure 74). Figure 74A には三次元のグラフにプロットを行った図を (Figure 74A), Figure 74B には各面から投影した二次元のグラフを示した (Figure 74B).

Table 1. PCA に用いたパラメーター

MW	分子量
number of N	窒素原子の数
number of O	酸素原子の数
HBD	水素結合供与体の数
HBA	水素結合受容体の数
RotB	回転可能な結合の数
tPSA	トポロジカル極性表面積
Fsp3	全炭素に対する sp^3 炭素の割合
AlogP	<i>n</i> -オクタノール/水 分配比率
Rng	環の数
RngAr	芳香環の数
RngSys	環状構造の数
RngLg	最大の環を構成する炭素数
RRSys	環状構造あたりに含まれる環の数
nStereo	不斉炭素の数
nStMW	全炭素に対する不斉炭素の割合

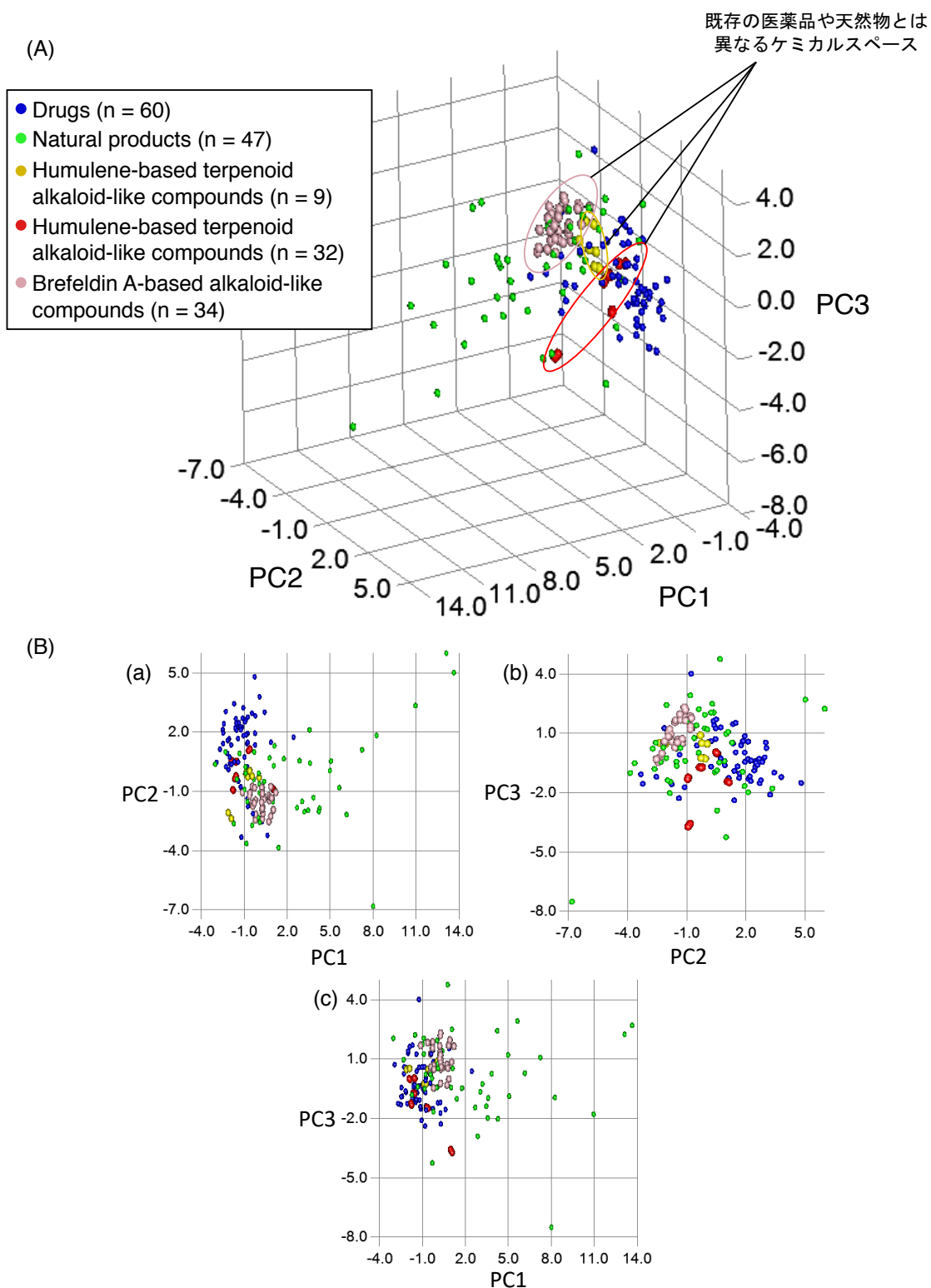


Figure 74. (A) 三次元 PCA プロット
(B) (a) PC1 対 PC2, (b) PC2 対 PC3, (c) PC1 対 PC3 の二次元 PCA プロット

青で示した医薬品と緑で示した天然物は、グラフの広い範囲に分布しており広いケミカルスペースを有していることがわかる。黄色、赤および桃色で示した本研究により構築された化合物群は、既存の医薬品や天然物が多く占めるケミカルスペースとは異なる位置に多く分布しており、既存の医薬品や天然物とは異なる構造的特徴を有していることを表している。

一方で、本研究により構築された化合物はそれぞれが異なる位置に分布しているものの、全体に広く分布はしていない。これは、PCA プロットの主成分解析に用いるパラメーターが化合物の構造的特徴、すなわちヘテロ原子の数や分子量などに大きく依存しているためである (Table 1)。しかしながら、同じ **humulene** の構造を基盤としている黄色と赤のプロットは、それぞれ異なった位置にプロットされており、同じ天然物の構造を基盤として用いても、ライブラリー構築の戦略によって異なるケミカルスペースを創出できることが明らかとなった。桃色のプロットで示した **brefeldin A** を基盤とした化合物群は、赤と黄色で示した **humulene** を基盤とした化合物とは異なったケミカルスペースを有している。基盤とする天然物を変えることで、大きく異なったケミカルスペースの創出が可能である。前章までに示したように、本研究の基本戦略は様々な天然物に適用が可能であるため、今後基盤とする天然物を増やしていくことでケミカルスペースを拡大できると期待できる。

第3項 PMI プロットを用いた評価

Figure 75 は、代表的な医薬品および天然物、Figure 71, 72, 73 に示した化合物をプロットした PMI プロットである (Figure 75).

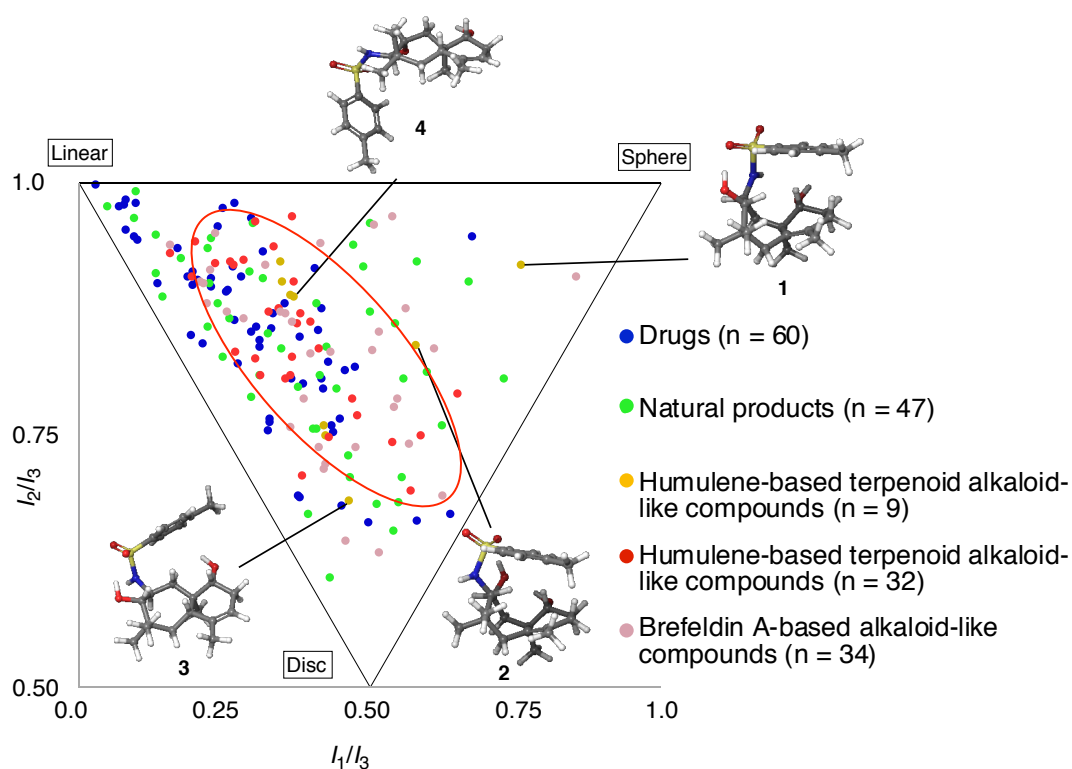


Figure 75. PMI プロット

緑のプロットで示した天然物は全体に広く分布しており、青のプロットで示した医薬品は全体に広く分布しているものの、比較的直線的な構造を有していることが分かる。黄色、赤および桃色で示した本研究により得られた化合物の多くは、グラフの中心付近の赤い線で囲まれた部分に分布し、既存の医薬品や天然物の分布とよく一致していることから、これらの化合物は医薬品シードとして適切な三次元構造を有していることが示唆された。黄色のプロットで表した第1章において得られた化合物は、2種類の骨格のみにも関わらず、グラフ全体に広く分布している。特に非天然型テルペノイド骨格を有する **1-4** は、置換基の位置と二重結合の位置の違いのみで、三次元的な広がりが大きく異なることが明らかとなった。

第 2 節 生物活性の評価

前章までに得られた化合物群の創薬研究に対する有用性を確かめるため、様々な生物活性を指標にスクリーニングを行った。その結果、脂質の代謝に関わる PPAR α の働きに変化を与える化合物と、骨代謝に関わる破骨細胞の分化を阻害する化合物を見出したので、以下詳細に説明する。

第 1 項 PPAR α の転写活性と脂質代謝関連遺伝子発現の測定

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) は、ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属する核内受容体の 1 つであり、 α , β , γ の 3 型が存在する。⁹⁹ 中でも PPAR α は肝臓や消化管など脂肪酸の代謝が盛んな臓器に多く分布し、脂質代謝に関わる遺伝子を制御している。¹⁰⁰ 肝細胞における脂肪酸の代謝経路の模式図を Figure 76 に示した (Figure 76)。肝細胞中に取り込まれた遊離脂肪酸は、アシル CoA として活性化された後にアセチル CoA へと β 酸化されることで代謝される。PPAR α が活性化されることにより、脂肪酸の輸送に関わる L-FABP (liver fatty acid-binding protein) の活性化やアシル CoA の輸送を担う遺伝子である CPT-1 (carnitine palmitoyltransferase-1) の転写増加が起こり、脂質代謝が促進される。このような知見から、脂質代謝活性を評価するために PPAR α を指標にした活性試験が行われている。

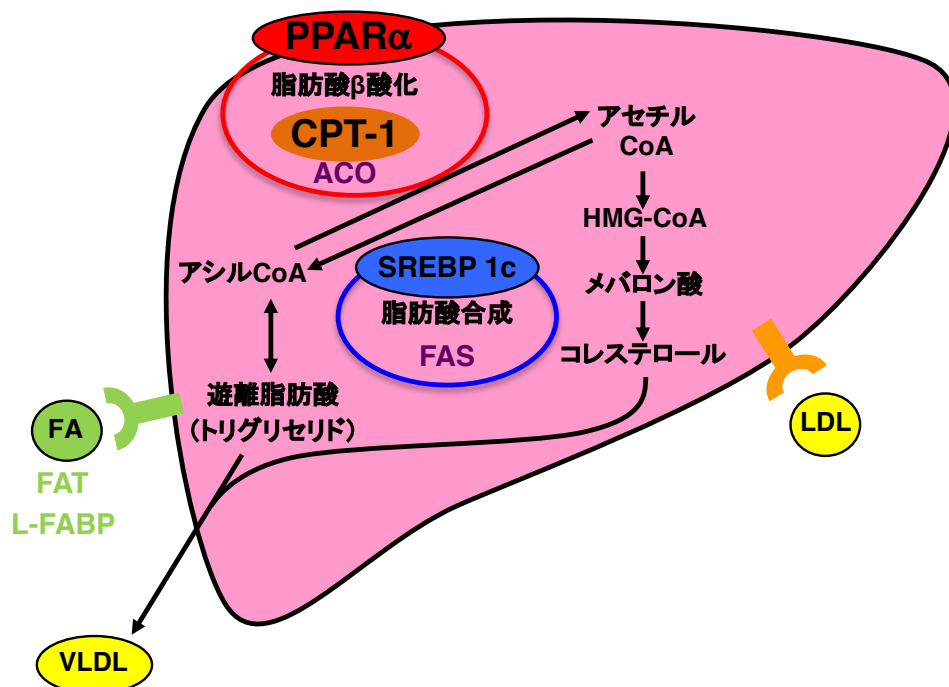


Figure 76. 脂質の代謝経路の模式図 (FA: fatty acid, FAT: fatty acid translocase, L-FABP: liver fatty acid-binding protein, PPAR α : peroxisome proliferator-activated receptor α , CPT-1: carnitine palmitoyltransferase-1, ACO: Acyl-CoA oxidase, SREBP 1c: sterol regulatory element-binding protein 1c, FAS: fatty acid synthase, LDL: low density lipoprotein, VLDL: very low density lipoprotein)

生活習慣病は、偏食や運動不足など普段の生活習慣が原因となり発症する病気の総称であり、現在、日本の疾病全体に占める死亡割合の約 6 割は生活習慣病であることが知られている。¹⁰¹ 生活習慣病の一種である脂質代謝異常症は、血液中の悪玉コレステロールである LDL (low density lipoprotein) コレステロールや中性脂肪のトリグリセリドの過剰、もしくは善玉コレステロールである HDL (high density lipoprotein) コレステロールが不足している状態のことをいう。脂質代謝異常症は動脈硬化の原因となり、脳梗塞や心筋梗塞を引き起こす。

PPAR α を活性化する化合物は、脂質の代謝を促進するため脂質代謝異常症薬として有用である。例えば、bezafibrate や fenofibrate などのフィブレート系薬剤は PPAR α を活性化し、LDL コレステロールやトリグリセリドを減少させることで脂質代謝異常症の治療を行う (Figure 77)。^{102,103}

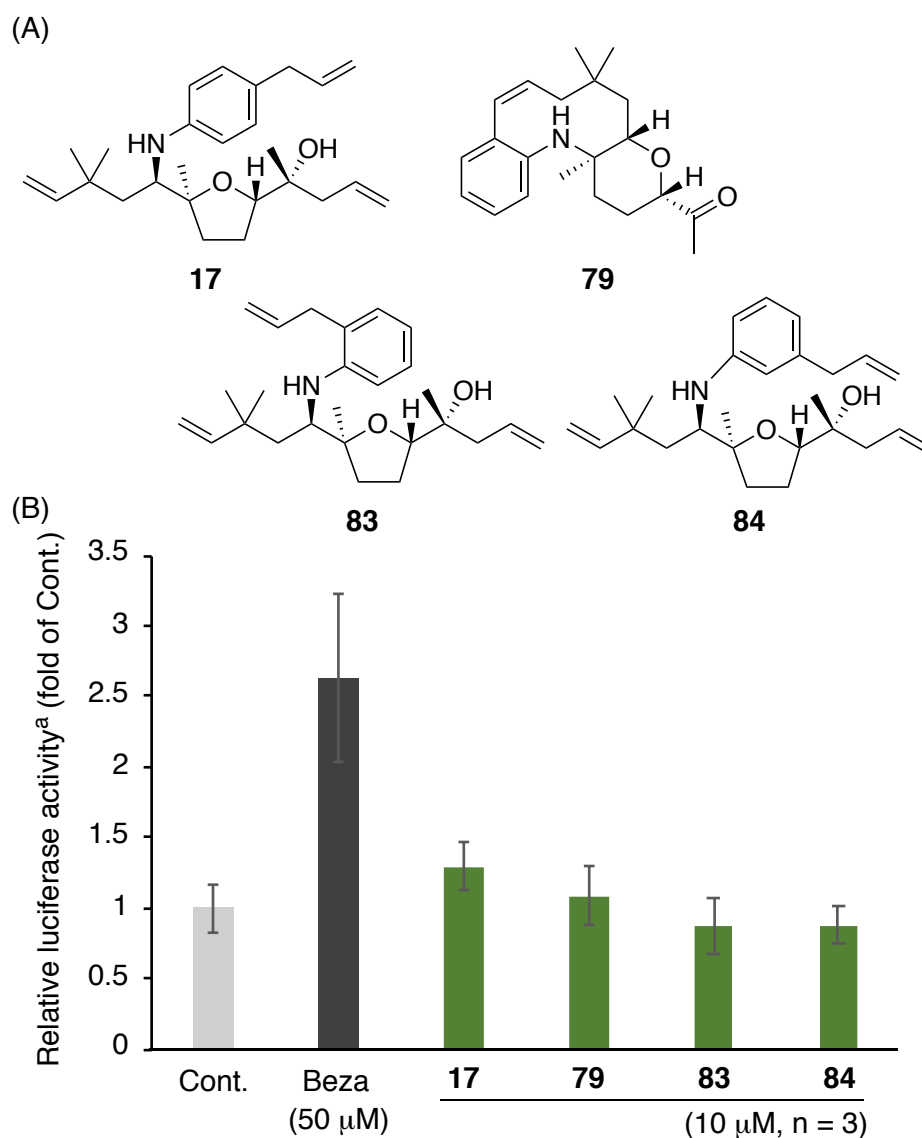


Figure 79. (A) 化合物 **17**, **79**, **83** および **84** の構造

(B) PPAR α の転写活性のルシフェラーゼアッセイの結果 (Cont.: control, Beza: bezafibrate)

^a HepG2 細胞を用いた control のルシフェラーゼ活性を 1.0 とした場合の bezafibrate, **17**, **79**, **83** および **84** によるルシフェラーゼ活性.

化合物 **17** は 10 μ M にて弱い転写活性促進作用を示したため、脂質代謝に関連する遺伝子について濃度依存的発現解析を行った。その結果、0.3 μ M から濃度依存的に CPT-1 の mRNA 発現が有意に促進されていた (Figure 80)。化合物 **17** は 3 μ M において、既存薬の bezafibrate よりも強く CPT-1 の mRNA 発現を促進したことから、脂質代謝異常症薬のシード化合物となることが期待できる。

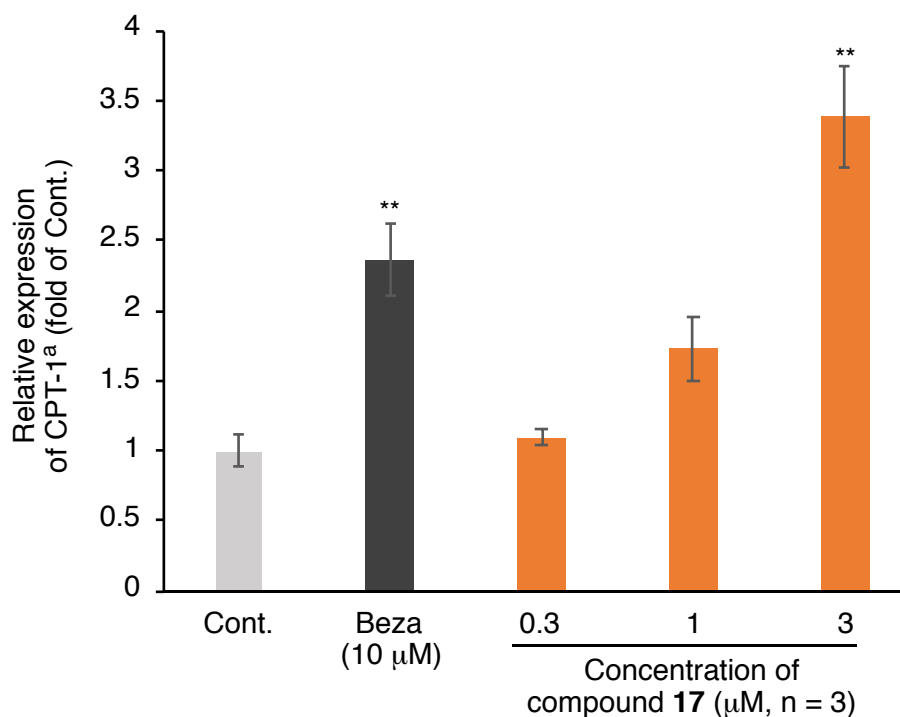


Figure 80. 化合物 **17** の CPT-1 に対する濃度依存的発現解析
(Cont.: control, Beza: bezafibrate)

^a HepG2 細胞を用いた, control の発現量を 1.0 とした場合の bezafibrate および **17** による CPT-1 の mRNA 発現量. 統計的優位性は Dunnett 検定により評価した (** $p < 0.01$ vs Cont.).

一方で, 非天然型テルペノイド骨格を有する **1–4** は, 30 μM において PPAR α の転写活性を阻害することが明らかとなった (Figure 81). 以上の結果より, 特に強い阻害活性を示した **3** は, PPAR α の新規アンタゴニストになると期待できる. PPAR α のアンタゴニストは, C 型肝炎患者の肝疾患の予防薬として有用であるとされているため, **3** はこのような医薬品のシード化合物になると期待できる.

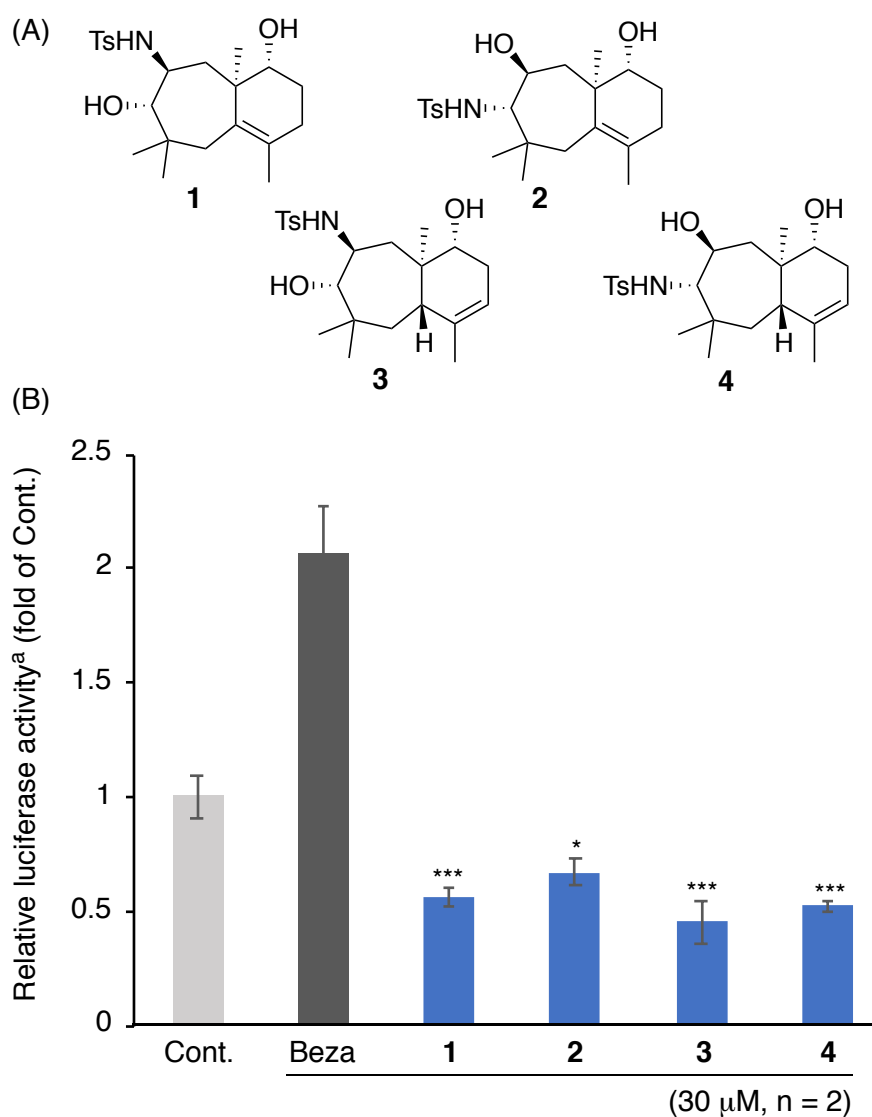


Figure 81. (A) 化合物 1–4 の構造

(B) PPAR α の転写活性のルシフェラーゼアッセイの結果 (Cont.: control, Beza: bezafibrate).

^a HepG2 細胞を用いた control のルシフェラーゼ活性を 1.0 とした場合の bezafibrate および 1–4 によるルシフェラーゼ活性. 統計的優位性は Dunnett 検定により評価した (* p <0.05, *** p <0.001 vs Cont.).

第2項 破骨細胞と TRAP 活性

骨は常に骨芽細胞による骨の形成と，破骨細胞による骨吸収を繰り返して再構築されている．これらのバランスが崩れることで様々な骨疾患が生じる．例えば，相対的に骨吸収が亢進すると骨密度の低下や骨質が劣化が起こり，骨粗鬆症になる.¹⁰⁹ また，骨ページェット病は部分的に骨吸収が異常に活発になり，骨変形や強度の低下を引き起こす.¹¹⁰ 骨吸収を担う破骨細胞の機能を調整することは，このような病気の治療や予防に有用であると期待できる.¹¹¹

TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase: 酒石酸耐性酸ホスファターゼ) は，骨吸収によってできる骨の分解物とともに放出される物質である (Figure 82).¹¹² ヒトでは破骨細胞のみに由来し，骨吸収の状態を正確に反映すると言われているため，代謝性骨疾患や骨粗鬆症の診断マーカーとして利用されている．

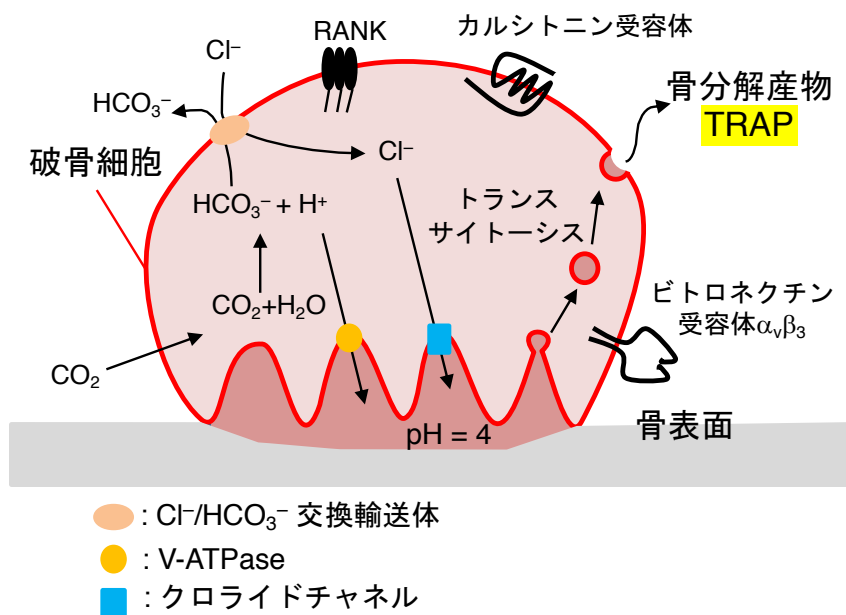


Figure 82. 骨代謝の模式図

以上の知見から，TRAP 活性を低下させる化合物は有用なリード化合物になると考え，本研究によって得られた化合物について TRAP 活性の測定を行った．その結果，化合物 **17**, **63**, **64** および **83** において，TRAP 活性の低下が見られた (Figure 83)．これらの化合物は，細胞毒性を示さず，10 μ M において TRAP 活性

を 80%以上低下させた。以上の結果より、これらの化合物が破骨細胞分化を阻害して骨吸収を抑制する効果が示唆され、特に強い作用を示した **17** は、骨粗鬆症などの骨減少性疾患治療薬のリード化合物となることが期待できる。

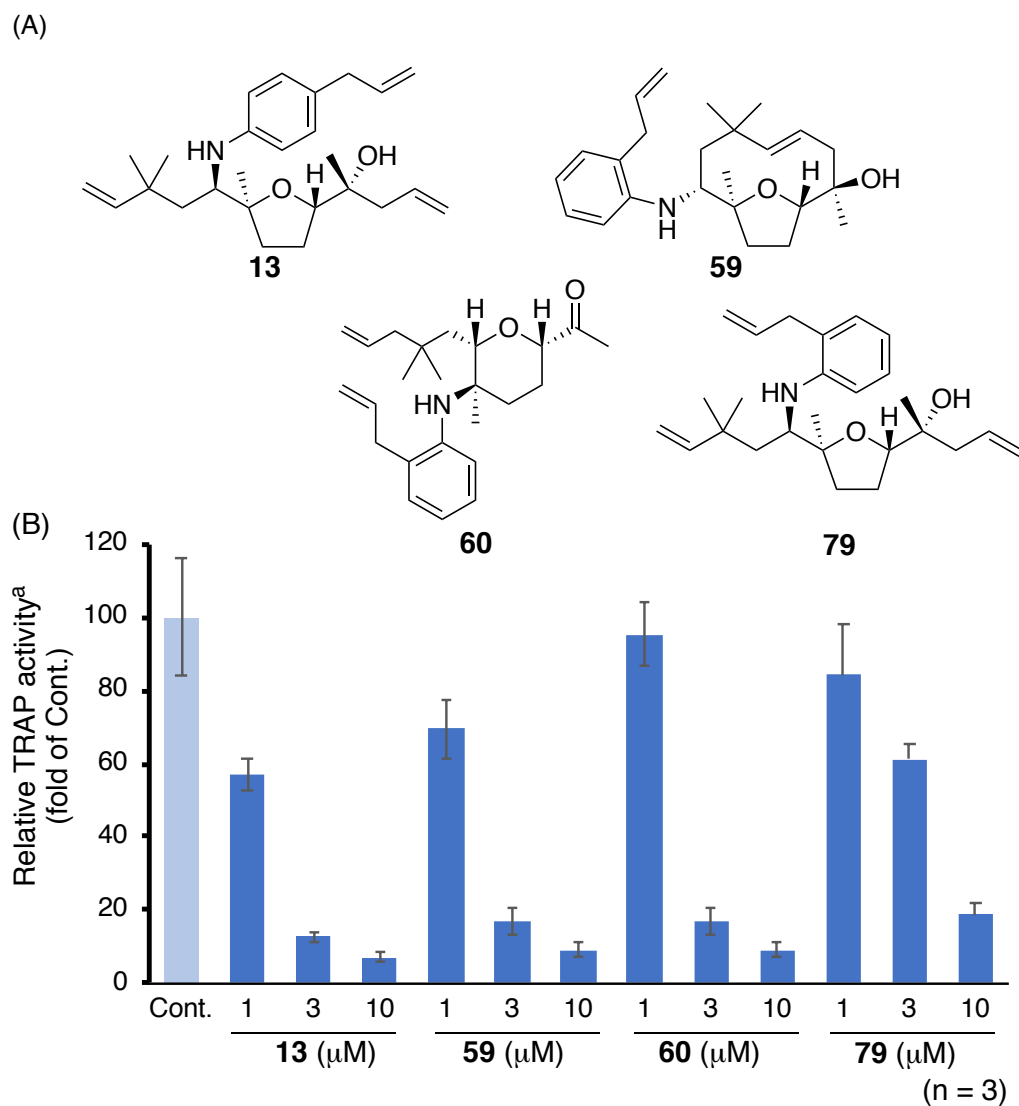


Figure 83. (A) 化合物 **17**, **63**, **64** および **83** の構造, (B) TRAP 活性 (Cont.: control)

^a Raw267.4 細胞株から分化した破骨細胞を用いて control の TRAP 活性を 100 とした場合の **17**, **63**, **64** および **83** による TRAP 活性.

第3項 考察

以上の生物活性試験の結果より，本研究によって構築された化合物ライブラリーが創薬研究における医薬品シードの探索源として有用であることが示された．また，得られた結果を受けて構造活性相関研究へと展開できると考えている．

例えば，PPAR α の転写活性を阻害した化合物 **3** について，第1章で述べたように，窒素の上の置換基を Ts 基から除去が容易な Ns 基などへと変換し，アミノ基の修飾やヒドロキシ基の修飾により，構造活性相関研究を行うことができると期待している (Figure 84).

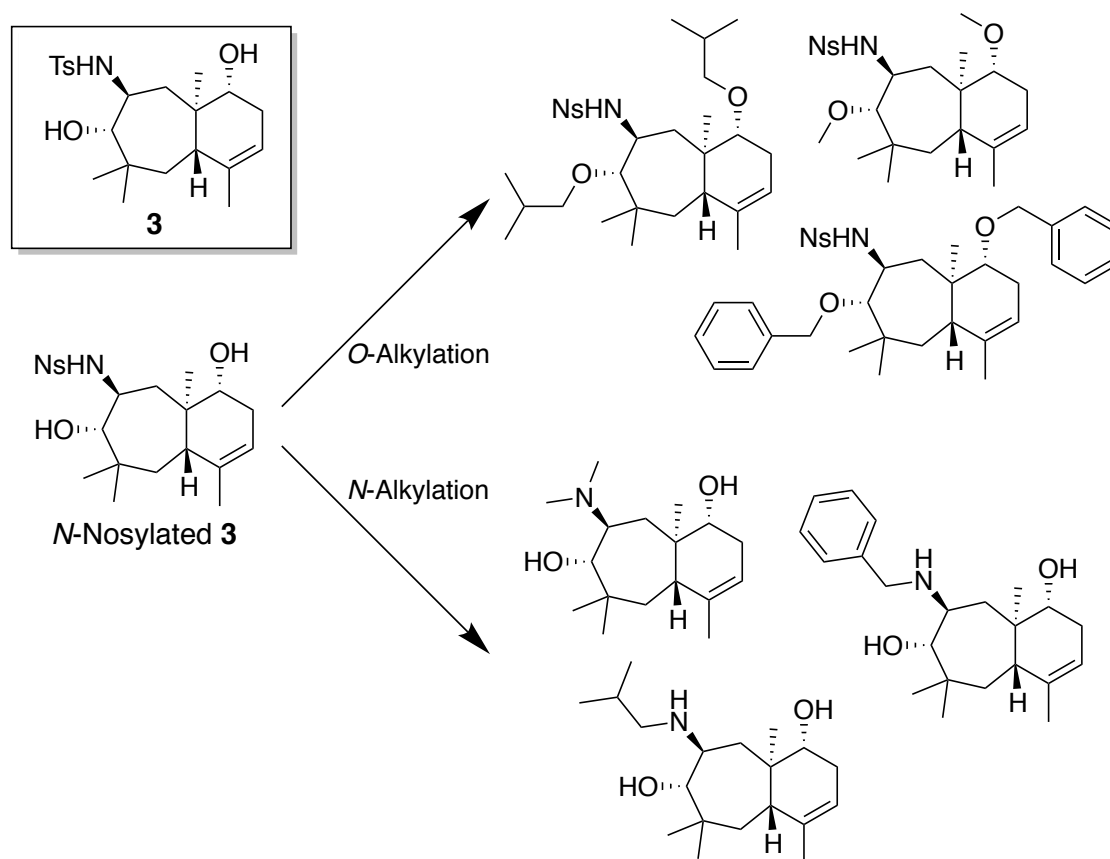


Figure 84. 化合物 **3** の構造活性相関研究の例

TRAP 活性を低下させる作用を示した化合物群についても，本戦略を用いて構造活性相関研究が展開できる．実際に，当研究の志賀によって構築された脂

肪族アミンと humulene の構造を基盤とした化合物ライブラリーから、**17** よりも強く TRAP 活性を低下させる化合物 **166** を見出している (Figure 85A). 本手法を改良した志賀の手法では、窒素上に様々な官能基を *N*-アルキル化によって導入でき、さらなる構造活性相関研究が可能である (Figure 85B).

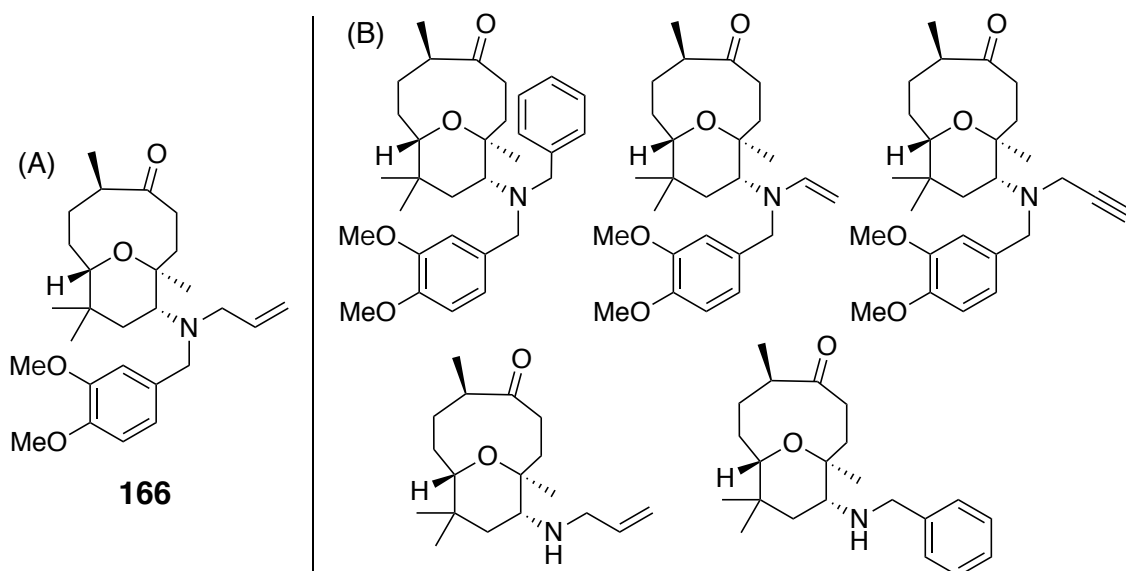


Figure 85. (A) 志賀が構築した化合物ライブラリーから得られた TRAP 活性を低下させる作用を有する化合物, (B) 構造活性相関研究の例

今後、本研究により得られた化合物に対して異なる生物活性の測定や、第 3 章の戦略において構築される化合物について活性試験を行うことで、有用な化合物を見出すことができると期待している。例えば、第 2 章で得られた大環状骨格を有する二量体や第 3 章の戦略で得られると期待できる非天然型マクロラクタムなどは、一般的な小分子医薬品よりも大きな分子量を有している。近年は環状ペプチドなどを始めとする中分子創薬が盛んになっており、これまでの核内受容体や酵素とは異なるターゲットへの創薬研究が行われている。¹¹³ そのため、これらの化合物をそのようなアッセイ系へと供給することで、新たな生物活性を見出すことができると期待している。

結語

天然物は創薬研究における医薬品シードの探索源として重要な役割を担ってきたが、近年では新規性の高い構造を有する化合物の取得が困難になってきている。そのため、創薬研究に有用な化合物を供給するための新たな手法の確立を目的とし、本研究では中員環天然物に対する窒素原子の導入と環骨格の組み換えを基本戦略として、アルカロイド型化合物ライブラリーの構築を行った。

第1章では、セスキテルペンである **humulene** の構造を基盤とした分子内 C-C 結合形成戦略によりテルペノイドアルカロイド型化合物群の構築を行った。**Humulene** の二重結合を取り除き、立体配座を変化させることによって、非天然型テルペノイド骨格および天然でも稀な **salvialane** 骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物を合成した。

第2章では第1章と異なり、**humulene** の構造を基盤とした分子内 C-O 結合形成とオレフィンメタセシス反応を利用した環骨格の組み換えを行う戦略を適用した。**Humulene** を活性化した **humulene diepoxide** に対して種々の置換基を有するアニリンを導入し、オレフィンメタセシス反応を利用して得られた化合物の環骨格の組み換えを行った。その結果、単環式、二環式、三環式および大環状骨格を有する計 32 個の化合物からなるテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーを構築した。

第3章では、用いることのできる天然物の適用範囲を拡大するため、マクロライドである **brefeldin A** の構造を基盤として本戦略の適用を検討した。**Brefeldin A** が有するヒドロキシ基と環状ラクトン構造を利用したアミノ酸構造の導入とエステル-アミド交換反応による環骨格が組み換えにより、非天然型マクロラクタム構造を有する化合物を得た。このことから、本戦略により非天然型 **PKS-NRPS** ハイブリッド型化合物の創出が可能であることを示された。今後、様々なアミノ酸構造を導入することで、多様な構造を有する化合物ライブラリーの構築が可能であると期待できる。

第4章では、前章までに得られた化合物群の創薬研究に対する有用性を調べるために、ケモインフォマティクス的手法を用いた構造多様性の評価と、生物

活性試験による評価を行った。構造多様性の評価から、本ライブラリーは既存の医薬品や天然物とは異なるケミカルスペースと、高度な三次元性を有していることが明らかとなった。生物活性試験からは、CPT-1 の遺伝子発現の促進作用および破骨細胞分化阻害作用を有する化合物と、PPAR α 活性阻害作用を有する化合物を見出した。

本研究により構築されたアルカロイド型化合物ライブラリーは、創薬研究における医薬品シードの探索源として有用であることが示された。本戦略は、各章で示したように様々な天然物を基盤とすることが可能であり、さらなるライブラリーの拡大が期待できる。以上のことから、中員環もしくは大環状構造を有する天然物を基盤として多様な環構造を有するアルカロイド型化合物群を構築する本戦略は、創薬研究に有用な化合物を供給する手法になると期待できる。今後、本戦略により得られた化合物が医薬品となり、人々の健康に寄与することを期待する。

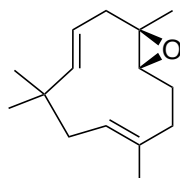
実験の部

マスマススペクトルは日本電子 JEOL JMS-DX 303 型質量分析計, JMS-700 型質量分析計および JMS-T 100 GC 型質量分析計を使用した. 比旋光度は日本分光 P-1030 型旋光計を用いて測定した. NMR スペクトルの測定は JEOL ECA-600 型磁気共鳴装置および JEOL AL-400 型磁気共鳴装置を使用し, 内部標準物質として TMS を用いた. 化学シフト値は ppm で表し, 結合様式は, 一重線 : s, 二重線 : d, 三重線 : t, 二分分裂した二重線 : dd, 二分分裂した三重線 : dt, 二分分裂した dd : ddd, 二分分裂した ddd : dddd, 二分分裂した dt : ddt, 多重線 : m, 幅広いシグナル : br. で表した. カラムクロマトグラフィの担体には Silica gel 60 (70-230 mesh ASTM, Merck), Silica gel 60 (spherical 40-50 μ m, KANTO CHEMICAL CO., INC.), Cosmosil 140C₁₈-OPN (nacalai tesque) を用いた. カラムクロマトグラフィの移動相には担体 1 g に対して 2 mL の溶媒を 1 fraction として用い, 試料を順次溶出させた. フラッシュカラムクロマトグラフィは, SNAP Ultra Silica Cartridge (25 mm, Biotage Japan Ltd.) を用いて Isolera™ (Biotage Japan Ltd.) により溶出した. HPLC は LC-908W (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) を用い, GPC 用分離カラムとして JAIGEL-GS310 (ϕ 21.5 mm x 500 mm) (Japan Analytical Industry Co., Ltd.), YMC-GPC T2000 (ϕ 20 mm x 600 mm), Mightysil RP-18 GP (ϕ 20 mm x 250 mm) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) および Wakopak Navi C30-5 (ϕ 20 mm x 250 mm) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) を用いた. pTLC は, TLC glass sheets Silica gel 60F₂₅₄ (0.5 mm, Merck) を用いた. TLC は TLC aluminium sheets Silica gel 60F₂₅₄ (0.25 mm, Merck), TLC aluminium sheets RP-18F₂₅₄S (0.25 mm, Merck) を用い, 検出は UV (254, 365 nm) 照射下における蛍光およびアニスアルデヒド硫酸溶液噴霧後の加熱発色およびリンモリブデン酸溶液噴霧による加熱発色により行った. 本文中の分子モデル作成, PCA に用いたパラメーターおよび PMI の算出は, Maestro 11 (Schrödinger K.K.) を用いて行った. PCA は, College Analysis ver 6.1.を用いて行った.¹¹⁴

第 1 章の実験

第 1 節

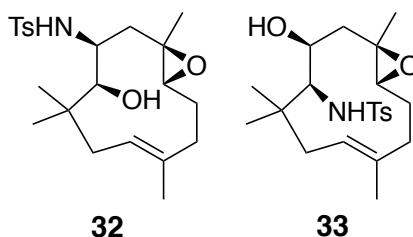
Humulene epoxide II の合成



Humulene epoxide II

アルゴン雰囲気下, (–)-caryophyllene oxide (500 mg, 24.0 mmol) および Jacobusen 触媒 (15.5 mg, 24.2 μmol) を benzene (25 mL) に溶かし, phenylsilane (5.0 μL , 41 μmol) を加え, 室温にて 2 時間攪拌した. 減圧下溶媒を留去し, 残渣を得た. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し, hexane-EtOAc (19:1) 溶出画分より (–)-humulene epoxide II (510 mg, quant) を得た. なお, (–)-caryophyllene oxide は市販のものを hexane で洗浄した後に用いた. ^1H NMR は文献値³⁴と一致した.

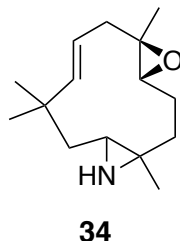
化合物 **32** および **33** の合成



Humulene epoxide II (100 mg, 0.450 mmol) を *i*-PrOH (3.2 mL) と水 (3.2 mL) に溶かし, chloramine T (310 mg, 1.36 mmol) と $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16.7 mg, 45.3 μmol) を加え, 50 $^\circ\text{C}$ にて 9 時間攪拌した. 室温にて亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後に, EtOAc で 3 回分配した. 得られた有機層を飽和重曹水, 蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し, 分離不可能な混合物として **32** および **33**

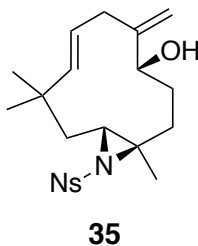
(**32:33** = 1:1, 63.3 mg, 0.155 mmol, 35.5%) を得た. また, 未反応の humulene epoxide II (54.3 mg, 0.246 mmol, 54.3%) を回収した.

化合物 **34** の合成



Humulene epoxide II (550 mg, 2.49 mmol) を 2,2,2-trifluoroethanol (25 mL) に溶かし, 室温にて $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (Du Bois' catalyst, 93.6 mg, 0.123 mmol) および *O*-2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (646 mg, 3.24 mmol) を加え, 室温にて攪拌した. TCL により原料の消失を確認し, EtOAc で希釈後, 飽和重曹水で洗浄した. 水層を EtOAc で 2 回分配し, 集めた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し, hexane-EtOH (3:1) 溶出画分より分離困難なジアステレオマー混合物として **34** (dr 1:1, 245 mg, 1.04 mmol, 41.6%) を得た.

化合物 **35** の合成



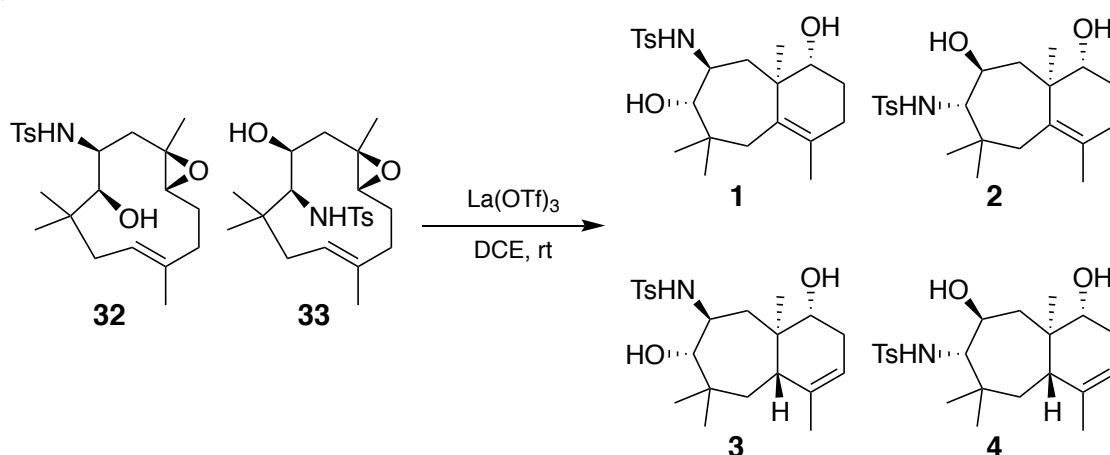
化合物 **34** のジアステレオマー混合物 (49.2 mg, 0.209 mmol) を MeOH (2.1 mL) に溶かし, 10-camphorsulfonic acid (48.6 mg, 0.209 mmol) を加え, 80 °C にて 3 時間攪拌した. 室温にて飽和重曹水を加えた後に, EtOAc で 3 回分配した. 得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣を dichloromethane に溶かし, 2-nitrobenzenesulfonyl

chloride (51.2 mg, 0.231 mmol) および triethylamine (32 μ L, 0.23 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後に、EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し、**35** (19.6 mg, 46.6 μ mol, 22.6%) を単一のジアステレオマーとして得た。

Data for **35**: Yellowish oil; $[\alpha]_D^{26} -81.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.14 – 8.12 (m, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 3H), 5.35 – 5.27 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 12.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 12.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.44 – 2.40 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.67 – 1.63 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (dd, $J = 14.3, 10.0$ Hz, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 148.1, 139.8, 134.9, 133.5, 132.1, 130.4, 126.1, 124.1, 110.3, 70.2, 58.6, 52.1, 40.3, 38.5, 35.9, 34.3, 31.1, 30.8, 23.5, 20.9; LREIMS: m/z 420 $[\text{M}]^+$, 402, 269, 234, 216, 186; HREIMS: m/z 420.1739 $[\text{M}]^+$ (420.1719 calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$).

第 2 節

化合物 **32** および **33** の反応



化合物 **32** および **33** の混合物 (**32**:**33** = 1:1, 51.6 mg, 0.127 mmol) を 1,2-dichloroethane (1.2 mL) に溶かし、lanthanum(III) trifluoromethanesulfonate (7.2 mg,

12 μmol) を加え、室温にて 8 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後に、EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、hexane-EtOAc で順次溶出し、溶出画分 A (10.5 mg), 溶出画分 B (7.2 mg) および溶出画分 C (17.0 mg) を得た。これらを HPLC (column: YMC-GPC T-2000; Eluent: EtOAc; WL: 254 nm; Flow: 8.0 mL/min) により分画し、溶出画分 A から **1** (9.4 mg, 23 μmol , 19%) を、溶出画分 B から **2** (4.7 mg, 11 μmol , 9.4%) を、溶出画分 C から **3** (5.5 mg, 13 μmol , 11%) および **4** (6.4 mg, 16 μmol , 13%) をそれぞれ得た。

Data for **1**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +53.6^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.73 (m, 2H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 5.46 (br. s, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 135.5, 132.6, 129.8, 127.5 (2C), 126.6 (2C), 76.9, 70.6, 57.3, 41.9, 38.8, 38.3, 35.1, 30.1, 29.9, 26.3, 22.3, 22.2, 21.6, 20.4; LREIMS: m/z 407 $[\text{M}]^+$, 386, 361, 252, 234; HREIMS: m/z 407.2098 $[\text{M}]^+$ (407.2130 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$).

Data for **2**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -28.4^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 12.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 3.11 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.65 (dd, $J = 15.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 136.4, 133.3, 129.6 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 73.1, 71.2, 63.4, 41.8, 39.1, 38.4, 37.5, 30.6, 30.3, 25.0, 23.2, 22.2, 21.5, 20.3; LREIMS: m/z 407 $[\text{M}]^+$, 374, 346, 252, 234; HREIMS: m/z 407.2098 $[\text{M}]^+$ (407.2130 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$).

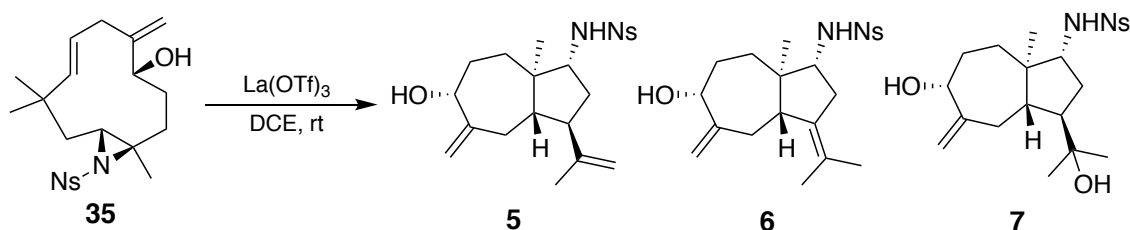
Data for **3**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -81.5^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.78 – 7.76 (m, 2H), 7.32 – 7.31 (m, 2H), 5.30 – 5.28 (m, 1H), 5.09 – 5.06 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.17 – 3.15 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 1H),

2.04 (dd, $J = 13.4, 1.7$ Hz, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 136.7, 135.0, 129.8 (2C), 127.5 (2C), 120.6, 79.5, 76.0, 50.5, 47.9, 42.1, 39.5, 36.1, 34.5, 32.3, 27.2, 22.9, 22.4, 21.5, 12.1; LREIMS: m/z 389 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 253, 234, 119, 98; HREIMS: m/z 389.2021 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (389.2025 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$).

Data for **4**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +26.7^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.33 – 5.31 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 10.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (dd, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 1.34 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H), 1.27 – 1.23 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 137.1, 134.9, 129.7 (2C), 127.6 (2C), 120.8, 76.3, 66.2, 65.1, 50.9, 42.2, 39.4, 35.1, 34.3, 31.2, 26.9, 23.7, 22.3, 21.6, 12.6; LREIMS: m/z 407 $[\text{M}]^+$, 308, 252, 234, 184; HREIMS: m/z 407.2098 $[\text{M}]^+$ (407.2130 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$).

第 3 節

化合物 **35** の反応



化合物 **35** (6.7 mg, 16 μmol) を 1,2-dichloroethane (0.5 mL) に溶かし, lanthanum(III) trifluoromethanesulfonate (1.0 mg, 1.6 μmol) を加え, 室温にて 3 時間攪拌した. 飽和重曹水を加えた後に, EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, hexane-EtOAc

で順次溶出し、溶出画分 A (4.7 mg) および 7 (0.4 mg, 0.9 μ mol, 5.7%) を得た。溶出画分 A を HPLC (column: YMC-GPC T-2000; Eluent: EtOAc; WL: 254 nm; Flow: 8.0 mL/min) により分画し、5 (4.0 mg, 9.6 μ mol, 60%) および 6 (0.7 mg, 1.6 μ mol, 10%) を得た。

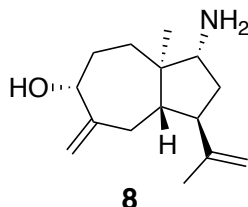
Data for 5: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{24} +134^\circ$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (dt, $J = 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J = 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.52 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.57 (ddt, $J = 16.6, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.09 (dt, $J = 11.0, 5.7$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 16.6, 11.0$ Hz, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.67 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.56 (m, 6H), 1.54 – 1.49 (m, 1H), 0.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 150.9, 147.9, 145.9, 134.8, 133.5, 132.8, 130.8, 125.4, 122.4, 111.2, 76.0, 64.3, 50.0, 47.1, 45.7, 34.8, 34.4, 33.6, 32.0, 18.7, 11.1; LREIMS: m/z 420 $[\text{M}]^+$, 402, 359, 281, 234, 216, 185; HREIMS: m/z 420.1730 $[\text{M}]^+$ (420.1719 calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$).

Data for 6: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{24} +127^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.16 – 8.15 (m, 1H), 7.87 – 7.86 (m, 1H), 7.74 – 7.73 (m, 2H), 5.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 13.2, 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 1H), 3.03 – 3.00 (m, 1H), 2.24 (dd, $J = 15.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.48 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 151.2, 147.8, 134.7, 133.4, 132.8, 132.2, 130.9, 125.34, 125.26, 112.1, 76.9, 62.2, 47.3, 45.9, 36.6, 34.9, 33.7, 32.6, 23.0, 21.2, 11.1; LREIMS: m/z 420 $[\text{M}]^+$, 402, 387, 368, 281, 200, 157; HREIMS: m/z 420.1697 $[\text{M}]^+$ (420.1719 calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$).

Data for 7: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{24} +79.9^\circ$ (c 0.250, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.16 – 8.14 (m, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.90 – 2.86 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 16.2, 11.4$ Hz, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 151.0, 147.9, 134.7, 133.4, 132.8, 130.9, 125.3, 112.1, 76.5, 73.0, 63.8,

51.9, 47.5, 43.5, 37.6, 33.7, 32.7, 32.4, 28.6, 27.7, 11.2; HRFABMS: m/z 437.1751 [$M-H$]⁺ (437.1746 calcd. for C₂₁H₂₉N₂O₆S).

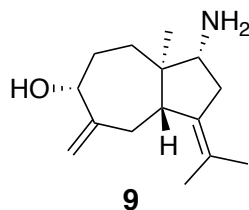
化合物 **8** の合成



化合物 **5** (5.0 mg, 12 μ mol) と K₂CO₃ (6.6 mg, 48 μ mol) を acetonitrile (0.5 mL) に溶かし, thiophenol (4.3 μ L, 36 μ mol) を加え, 室温にて 2 時間攪拌した. 蒸留水を加えた後に, EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を飽和重曹水, 蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, hexane-EtOAc で順次溶出し, **8** (2.9 mg, 12 μ mol, quant) を得た.

Data for **8**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +56.3^\circ$ (c 0.200, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.90 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.69 (dt, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 3.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.21 (dt, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 0.72 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 151.7, 147.3, 111.8, 110.4, 77.1, 76.1, 62.9, 50.0, 46.9, 37.2, 34.8, 34.2, 32.3, 18.8, 10.3; LREIMS: m/z 235 [M]⁺, 192, 185, 159, 96; HREIMS: m/z 235.1957 [M]⁺ (235.1936 calcd. for C₁₅H₂₅NO).

化合物 **9** の合成



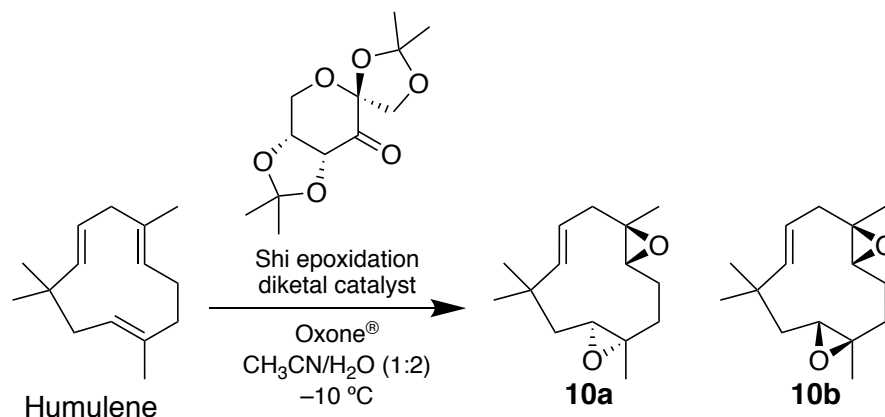
化合物 **6** (6.0 mg, 14 μmol) に対して, **8** の合成と同様の操作を行い, **9** (2.6 mg, 11 μmol , 79%) を得た.

Data for **9**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +38.8^\circ$ (c 0.100, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.90 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.94 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 2H), 2.21 (dd, $J = 16.3, 11.3$ Hz, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 – 1.59 (m, 1H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 151.2, 131.8, 125.4, 112.1, 76.8, 59.6, 46.6, 35.8, 34.8, 33.7, 32.6, 29.7, 23.0, 21.2, 10.5; LREIMS: m/z 235 $[\text{M}]^+$, 217, 202, 185, 157, 96; HREIMS: m/z 235.1944 $[\text{M}]^+$ (235.1936 calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$).

第 2 章の実験

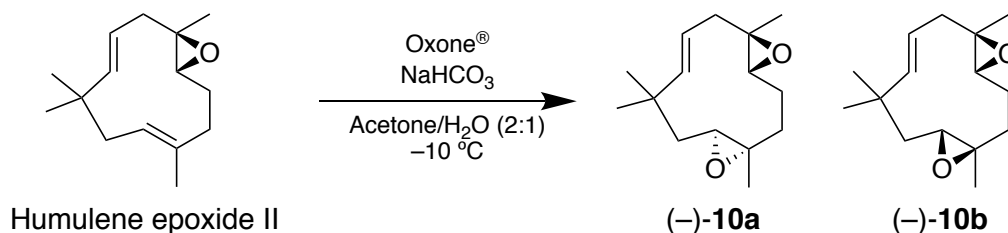
第 1 節

Shi epoxidation diketal catalyst を用いた (±)-humulene diepoxide **10** の合成



-10 °C において humulene (511 mg, 2.50 mmol) および Shi's catalyst (323 mg, 1.25 mmol) を acetonitrile (38 mL) と蒸留水 (25 mL) に溶かし, potassium hydrogen phosphate (870 mg, 5.00 mmol) を蒸留水 (16 mL) に溶かして加えた. その後, Oxone® (3.10 g, 5.04 mmol) を蒸留水 (16 mL) に溶かして, 滴下漏斗を用いて 1 時間かけて滴下し, 13 時間攪拌した. その反応液を EtOAc で 3 回抽出し, 得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄を行い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 残渣 (797 mg) を得た. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し, hexane-EtOAc (9:1) 溶出画分より混合物として **10a** および **10b** (420 mg, 1.77 mmol, 71.0%) を得た. ¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルが文献値³²と一致した.

(-)-Humulene epoxide II を用いた humulene diepoxide **10** の合成



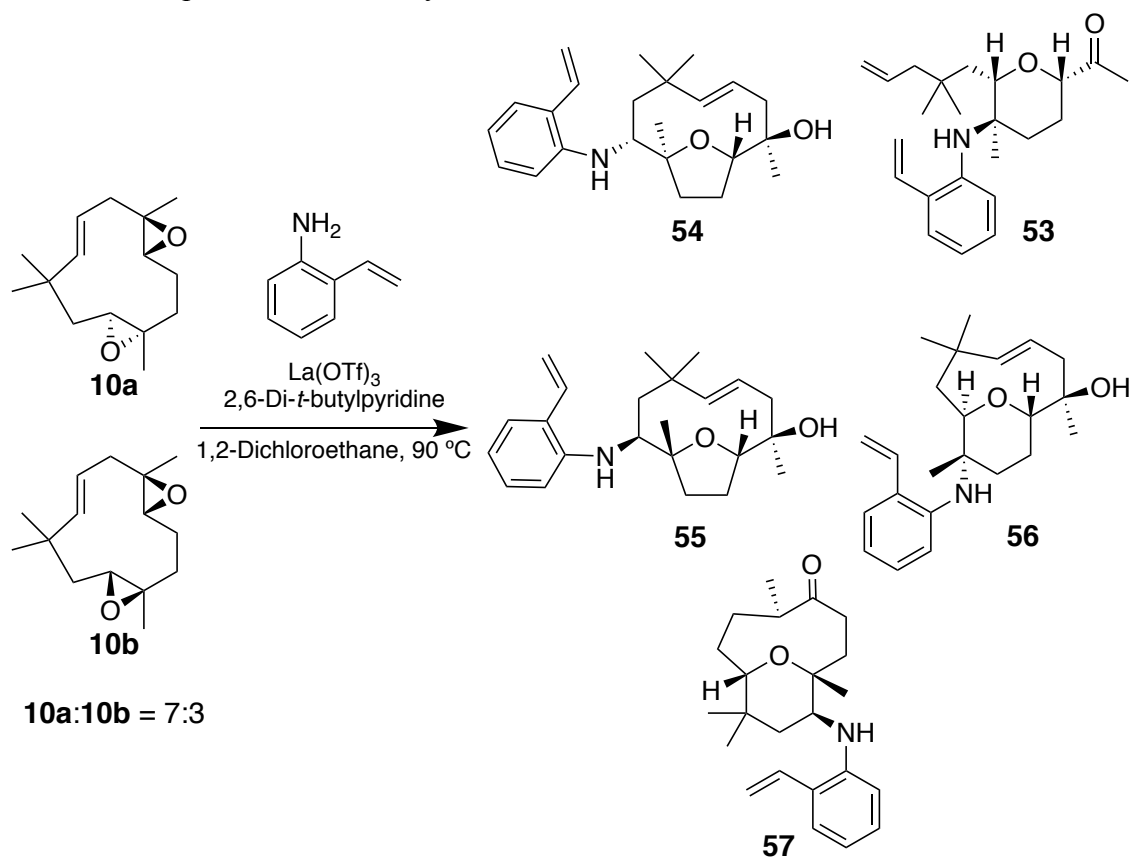
-10 °C において (-)-humulene epoxide II (637 mg, 2.90 mmol) を acetone (6.5 mL) に溶かし, sodium hydrogen carbonate (244 mg, 2.90 mmol) を蒸留水 (1 mL) に溶かして加えた. その後, Oxone[®] (1.78 g, 2.90 mmol) を蒸留水 (2.3 mL) に溶かして, ゆっくりと滴下し, 12 時間攪拌した. その反応液を EtOAc で 3 回抽出し, 得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し, hexane-EtOAc (9:1) 溶出画分より混合物として (-)-**10a** および (-)-**10b** ((-)-**10a**: (-)-**10b** = 7:3, 428 mg, 62.5%) を得た. 化合物(-)-**10a** および (-)-**10b** の混合物 (24.5 mg) を HPLC (Column: YMC-GPC T-2000; Eluent: EtOAc; WL: 254 nm; Flow: 8.0 mL/min) を用いて分離し, (-)-**10a** (14.0 mg) および (-)-**10b** (3.6 mg) をそれぞれ得た. ¹H NMR, ¹³C NMR スペクトルが文献値³²と一致した.

Data for (-)-**10a**: [α]_D²⁷ -84.4° (c 1.00, MeOH) (lit.⁶³ [α]_D -83.5° (c 0.5, MeOH))

Data for (-)-**10b**: [α]_D²⁷ -160° (c 1.00, CHCl₃) (lit.⁶⁵ [α]_D -48.3° (c 1.00, CHCl₃))

第 2 節

Humulene diepoxide **10** と 2-vinylaniline との反応



Humulene diepoxide **10a** および **10b** の混合物 (260 mg, 1.10 mmol) を 1,2-dichloroethane (10 mL) に溶かし, 2-vinylaniline (157 mg, 1.32 mmol), 2,6-di-*tert*-butylpyridine (603 μL , 2.75 mmol) および lanthanum(III) trifluoromethanesulfonate (322 mg, 0.549 mmol) を加えて, 90°C において 24 時間攪拌した. 0°C において, 飽和重曹水を加えた後に, EtOAc で 3 回分配した. 得られた有機層を蒸留水および飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣 (994 mg) を得た. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し, hexane, hexane-EtOAc (19:1-3:1), EtOAc で順次溶出させ, Hu-2-v-1 (520 mg, hexane), Hu-2-v-2 (161 mg, hexane-EtOAc (19:1)), Hu-2-v-3 (154 mg, hexane-EtOAc (9:1)), Hu-2-v-4 (24.6 mg, hexane-EtOAc (9:1-3:1)), Hu-2-v-5 (43.6 mg, hexane-EtOAc (3:1)), Hu-2-v-6 (2.4 mg, EtOAc) を得た.

化合物 **53** および **57** の単離

Hu-2-v-2 を ODS カラムクロマトグラフィに付し, H₂O-MeOH (1:1-0:1) で順次溶出させ, H₂O-MeOH (19:1) 溶出画分から Hu-2-v-2-1 (92.9 mg) を得た. 続いて, Hu-2-v-2-1 を HPLC (Column: YMC-GPC T-2000; Eluent: EtOAc; WL: 254 nm; Flow: 8.0 mL/min) で分離し, **53** (57.0 mg, 16.0%) および **57** (4.2 mg, 1.2%) を得た.

Data for **53**: Yellowish oil; $[\alpha]_D^{26} -110^\circ$ (c 2.00, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.81 – 6.67 (m, 2H), 5.84 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 11.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 2H), 3.82 (dd, $J = 12.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (ddd, $J = 13.0, 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.42 (dd, $J = 14.8, 8.9$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 209.2, 142.9, 135.5, 133.5, 128.3, 128.0, 127.8, 118.7, 117.1, 117.0, 116.9, 82.7, 80.8, 54.4, 47.3, 40.6, 36.2, 32.8, 27.5 (2C), 26.1, 25.5, 19.6; LREIMS: m/z 355 [M]⁺, 229, 158, 131; HREIMS: m/z 355.2491 [M]⁺ (355.2511 calcd. for C₂₃H₃₃NO₂).

Data for **57**: Yellowish oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 3H), 5.56 (dd, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 11.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.38 (br. s, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.50 (ddt, $J = 14.3, 7.1, 3.6$ Hz, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 4H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 213.0, 144.2, 133.0, 128.9, 127.9, 124.7, 117.4, 116.6, 111.6, 76.3, 74.1, 55.1, 51.1, 42.8, 40.8, 35.21, 35.18, 33.1, 26.7, 20.6, 19.0, 15.1; LREIMS: m/z 355 [M]⁺, 186, 144, 117; HREIMS: m/z 355.2508 [M]⁺ (355.2511 calcd. for C₂₃H₃₃NO₂).

化合物 **54** の単離

Hu-2-v-3 を ODS カラムクロマトグラフィに付し, H₂O-MeOH (1:1-0:1) で順次溶出させ, H₂O-MeOH (19:1) 溶出画分から Hu-2-v-3-1 (105.8 mg) を得た. 続いて,

Hu-2-v-3-1 を HPLC (Column: YMC-GPC T-2000; Eluent: EtOAc; WL: 254 nm; Flow: 8.0 mL/min) で分離し, **54** (84.9 mg, 23.9%) を得た. なお, **54** は 2 種類の配座異性体として得られた.

Data for **54**: Yellowish oil; $[\alpha]_D^{25} +56.2^\circ$ (c 2.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.3H), 6.73 – 6.62 (m, 2H), 5.45 – 5.30 (m, 1.7H), 3.69 – 3.53 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 0.3H), 2.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1.4H), 2.24 – 2.21 (m, 0.3H), 2.04 – 1.71 (m, 3.1H), 1.69 – 1.59 (m, 2.9H), 1.29 (s, 2.1H), 1.22 (s, 0.9H), 1.20 (s, 2.1H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 0.9H), 0.96 (s, 2.1H), 0.90 (s, 0.9H); LREIMS: m/z 355 [M]⁺, 144, 117, 83; HREIMS: m/z 355.2533 [M]⁺ (355.2511 calcd. for C₂₃H₃₃NO₂).

化合物 **55** および **56** の単離

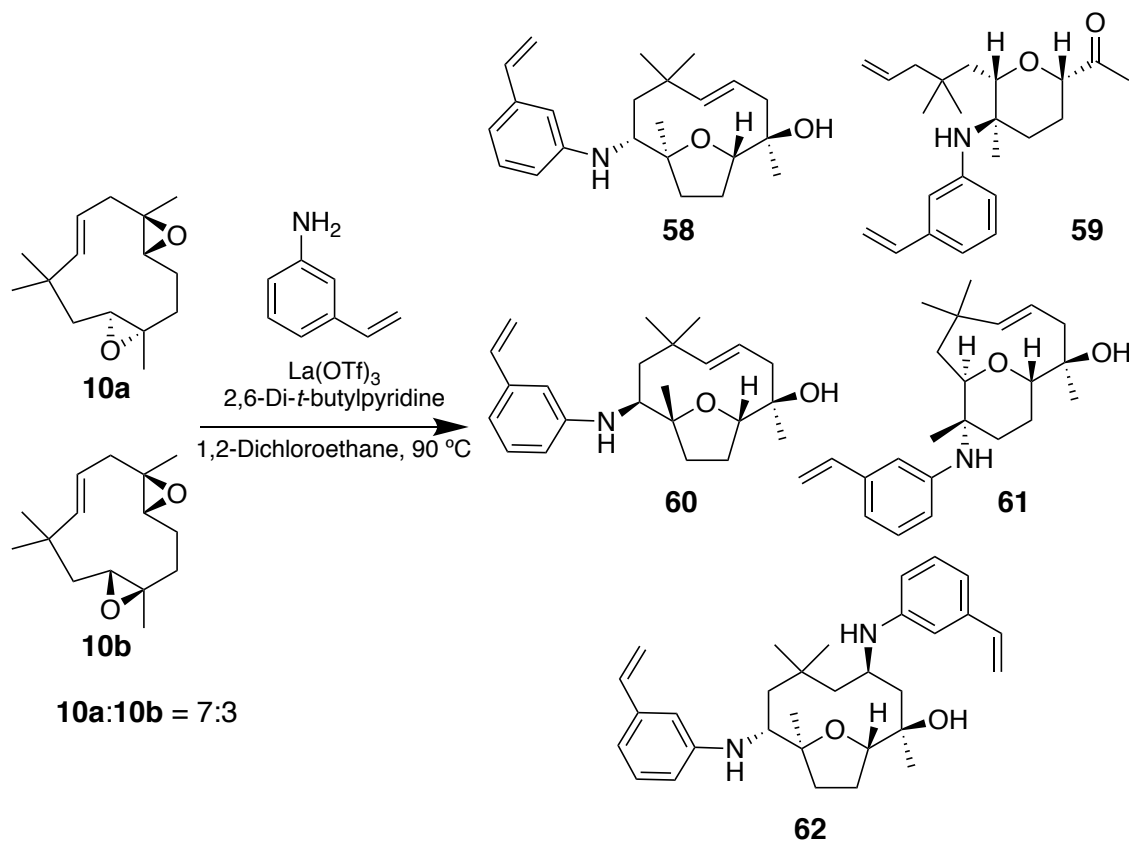
Hu-2-v-4 を ODS カラムクロマトグラフィに付し, H₂O-MeOH (1:1-0:1) で順次溶出させ, H₂O-MeOH (19:1) 溶出画分から Hu-2-v-4-1 (22.7 mg) を得た. 続いて, Hu-2-v-4-1 を HPLC (Column: YMC-GPC T-2000; Eluent: EtOAc; WL: 254 nm; Flow: 8.0 mL/min) で分離し, **55** (8.8 mg, 2.4%) および **56** (6.1 mg, 1.7%) を得た.

Data for **55**: Yellowish oil; $[\alpha]_D^{27} -0.6^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 3H), 5.73 – 5.67 (m, 1H), 5.56 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 2.69 (br. s, 1H), 2.52 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.64 – 1.58 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 140.0, 134.0, 131.3, 129.8, 129.1, 124.6, 117.5, 117.3, 110.7, 88.8, 87.2, 75.0, 55.2, 51.1, 42.9, 38.1, 35.8, 29.4, 28.5, 28.1, 28.0, 22.7; LREIMS: m/z 355 [M]⁺, 337, 212, 144, 117; HREIMS: m/z 355.2513 [M]⁺ (355.2511 calcd. for C₂₃H₃₃NO₂).

Data for **56**: Pale yellow amorphous solid; $[\alpha]_D^{27} -0.8^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.42 – 5.39 (m, 2H), 5.29 (dd, J

= 10.9, 1.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.51 – 2.47 (m, 1H), 2.34 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.79 (dd, J = 14.0, 12.8 Hz, 2H), 1.61 – 1.58 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 140.7, 133.5, 128.3, 127.9, 127.7, 124.0, 118.3, 116.7, 116.3, 80.4, 72.3, 72.0, 56.0, 48.7, 37.7, 37.2, 31.2, 29.7, 23.7, 23.1, 20.4, 20.2; LREIMS: m/z 355 $[\text{M}]^+$, 172, 144, 117; HREIMS: m/z 355.2500 $[\text{M}]^+$ (355.2511 calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$).

Humulene diepoxide **10** と 3-vinylaniline との反応



3-Vinylaniline を用いて、2-vinylaniline を用いた反応と同様の操作を行い、各種カラムクロマトグラフィを用いて分画し、化合物 **58** (94.8 mg, 21.0%), **59** (9.0 mg, 2.0%), **60** (27.1 mg, 6.0%), **61** (9.1 mg, 2.0%) および **62** (4.5 mg, 1.0%) を得た。

Data for **58**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +69.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.78 – 6.76 (m, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz,

0.3H), 3.45 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 0.7H), 5.72 – 5.67 (m, 1H), 5.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.48 – 5.31 (m, 1H), 5.23 – 5.20 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 0.3H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 2.54 (dd, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 0.3H), 2.2 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.4H), 2.20 (dd, $J = 7.2$ Hz, 0.3H), 2.04 – 1.79 (m, 3.1H), 1.78 – 1.62 (m, 2.9H), 1.263 (s, 2.1H), 1.258 (s, 0.9H), 1.22 (s, 2.1H), 1.20 (s, 0.9H), 1.14 (s, 2.1H), 1.09 (s, 0.9H), 0.96 (s, 2.1H), 0.91 (s, 0.9H); LREIMS: m/z 355 $[M]^+$, 212, 145; HREIMS: m/z 355.2512 $[M]^+$ (355.2511 calcd. for $C_{23}H_{33}NO_2$). 化合物 **58** は 2 種類の配座異性体として得られた。

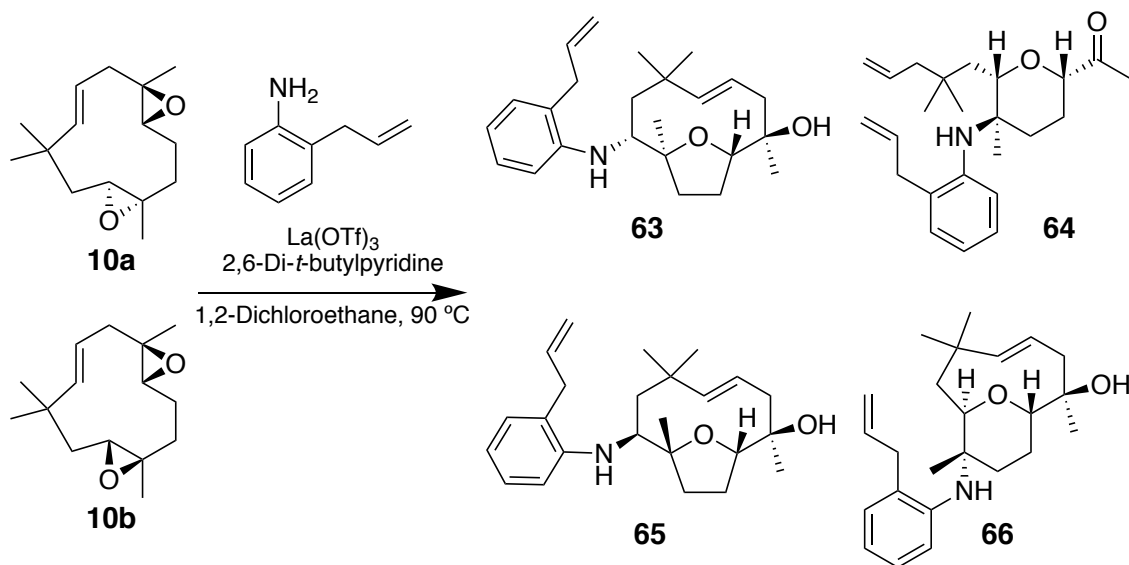
Data for **59**: Brownish oil; $[\alpha]_D^{27} -71.0^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 – 6.56 (m, 2H), 5.84 (dddd, $J = 17.1, 10.4, 7.8, 6.9$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.23 (br. s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.39 (dd, $J = 14.4, 9.1$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 209.3, 145.9, 138.4, 137.1, 135.8, 129.1, 117.7, 117.3, 117.0, 116.1, 113.6, 82.8, 80.6, 54.3, 47.1, 40.3, 36.2, 32.7, 27.71, 27.69, 26.1, 25.6, 19.8; LREIMS: m/z 355 $[M]^+$, 229, 159; HREIMS: m/z 355.2479 $[M]^+$ (355.2511 calcd. for $C_{23}H_{33}NO_2$).

Data for **60**: Yellowish oil; $[\alpha]_D^{27} -23.5^\circ$ (c 2.00, $CHCl_3$); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 17.7, 10.7$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.72 – 5.65 (m, 2H), 5.47 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.7, 0.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (br. s, 1H), 2.76 (br. s, 1H), 2.51 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.0, 11.2$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (dd, $J = 13.0, 2.9$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 147.9, 139.2, 138.6, 137.3, 129.5, 128.4, 115.0, 113.4, 111.2, 110.4, 87.8, 86.2, 74.1, 54.5, 49.6, 42.0, 37.3, 34.8, 28.5, 27.9, 27.6, 27.1, 21.7; LREIMS: m/z 355 $[M]^+$, 212, 145, 83; HREIMS: m/z 355.2500 $[M]^+$ (355.2511 calcd. for $C_{23}H_{33}NO_2$).

Data for **61**: Yellowish oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 2H), 5.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.18 (dt, $J = 13.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.77 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.55 – 1.50 (m, 1H), 1.39 – 1.36 (m, 2H), 1.25 – 1.23 (m, 1H), 1.19 (s, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 140.5, 138.3, 137.2, 129.0, 123.9, 118.2, 117.2, 116.6, 113.4, 80.1, 72.0, 71.9, 55.7, 48.6, 37.5, 37.0, 31.0, 29.7, 23.6, 22.9, 20.2, 20.0; LREIMS: m/z 355 $[\text{M}]^+$, 172, 159; HREIMS: m/z 355.2499 $[\text{M}]^+$ (355.2511 calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$).

Data for **62**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -18.5^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.112 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.109 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.71 – 5.64 (m, 2H), 5.25 – 5.14 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.32 (br. s, 2H) 2.32 (dd, $J = 14.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.81 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.12 – 1.06 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 147.2, 138.6, 138.5, 137.5, 137.2, 129.4 (2C), 115.9, 115.0, 113.5 (2C), 113.2, 112.8, 112.2, 110.4, 83.1, 81.8, 72.2, 57.2, 53.3, 49.8, 47.5, 47.0, 38.2, 34.4, 30.8, 29.4, 27.8, 21.8, 21.4; LREIMS: m/z 474 $[\text{M}]^+$, 356; HREIMS: m/z 474.3269 $[\text{M}]^+$ (474.3246 calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$).

Humulene diepoxide **10** と 2-allylaniline との反応



10a:10b = 7:3

2-Allylaniline を用いて、2-vinyllaniline を用いた反応と同様の操作を行い、各種カラムクロマトグラフィを用いて分画し、化合物 **63** (142 mg, 30.1%), **64** (81.5 mg, 17.4%), **65** (18.0 mg, 3.8%) および **66** (13.5 mg, 2.9%) を得た。

Data for **63**: Brownish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +73.6^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 – 7.12 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3 H), 6.73 – 6.60 (m, 1.7 H), 5.97 – 5.84 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.3 H), 5.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.7H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 0.3H), 3.69 (dd, $J = 3.6, 11.3$ Hz, 0.3H), 3.58 (dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz, 0.7H), 3.64 – 3.52 (m, 1.7H), 2.55 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 0.3H), 2.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.4H), 2.20 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 0.3H), 2.00 – 1.81 (m, 3.1H), 1.79 – 1.52 (m, 2.9H), 1.26 (s, 2.1H), 1.22 (s, 0.9H), 1.20 (s, 4.2H), 1.14 (s, 0.9H), 1.08 (s, 0.9H), 0.96 (s, 2.1H), 0.92 (s, 0.9H); LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 212, 159, 131; HREIMS: m/z 369.2668 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$). 化合物 **63** は 2 種類の配座異性体として得られた。

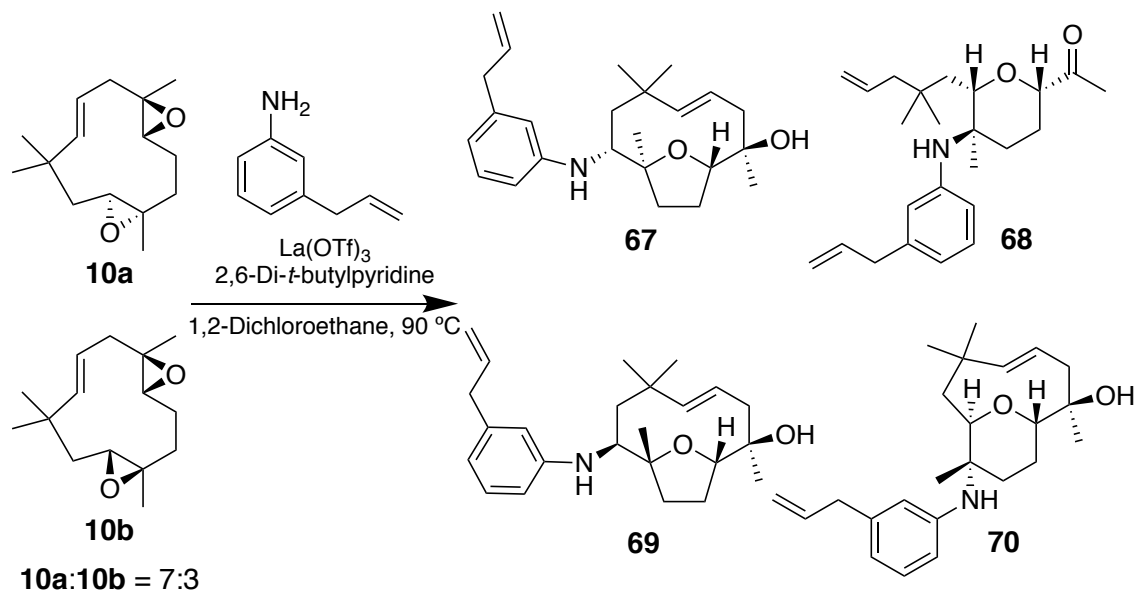
Data for **64**: Brown oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -108^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.10 – 7.07 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.93 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 5.83 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 3H), 3.82 (dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.69

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.43 (br. s, 1H), 3.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (ddd, $J = 12.8, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.41 (dd, $J = 14.8, 9.0$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 144.1, 135.9, 135.6, 130.7, 127.1, 125.6, 118.0, 116.9, 116.3, 115.8, 82.7, 80.5, 54.2, 47.4, 40.5, 36.9, 35.5, 32.8, 27.43, 27.42, 26.1, 25.5, 20.0; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 186, 145; HREIMS: m/z 369.2633 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Data for **65**: Brownish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -8.9^\circ$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 2H), 5.95 (ddt, $J = 16.7, 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 5.46 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.72 (br. s, 1H), 2.51 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.58 (dt, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 146.0, 139.4, 136.5, 130.8, 128.8, 127.9, 122.2, 116.5, 116.0, 108.8, 88.0, 86.6, 74.3, 53.6, 50.1, 41.2, 37.3, 37.2, 35.0, 28.5, 27.8 (2C), 27.3, 21.9; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 212, 131; HREIMS: m/z 369.2652 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Data for **66**: Colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.08 – 7.04 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.96 (ddt, $J = 16.9, 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.44 – 5.36 (m, 2H), 5.13 – 5.06 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 3.86 (dd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.79 (dd, $J = 14.2, 12.7$ Hz, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.178, (s, 3H), 1.176 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (dd, $J = 14.2, 4.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 144.5, 140.8, 136.3, 130.4, 127.1, 126.3, 124.0, 117.6, 116.5, 115.3, 80.4, 72.5, 72.1, 55.6, 52.4, 48.9, 37.7, 37.4, 36.8, 31.2, 30.5, 23.4, 23.3, 20.4; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 244, 158, 145; HREIMS: m/z 369.2662 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Humulene diepoxide **10** と 3-allylaniline との反応



3-Allylaniline を用いて、2-vinyllaniline を用いた反応と同様の操作を行い、各種カラムクロマトグラフィを用いて分画し、化合物 **67** (126.9 mg, 30.4%), **68** (45.8 mg, 11.0%), **69** (8.6 mg, 1.8%) および **70** (16.4 mg, 4.0%) を得た。

Data for **67**: Brownish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +80.5^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.55 – 6.43 (m, 3H), 5.99 – 5.91 (m, 1H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 5.48 – 5.31 (m, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 3.67 – 3.64 (m, 0.3H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 3.30 (m, 2H), 2.53 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 0.3H), 2.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.4H), 2.21 – 1.18 (m, 0.3H), 2.00 – 1.76 (m, 3.1H), 1.71 – 1.53 (m, 2.2H), 1.30 – 1.27 (m, 0.7H), 1.25 (s, 2.1H), 1.22 (s, 0.9H), 1.20 (s, 2.1H), 1.13 (s, 0.9H), 1.12 (s, 2.1H), 1.08 (s, 0.9H), 0.95 (s, 2.1H), 0.90 (s, 0.9H); LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 226, 159, 145; HREIMS: m/z 369.2666 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$). 化合物 **67** は 2 種類の配座異性体として得られた。

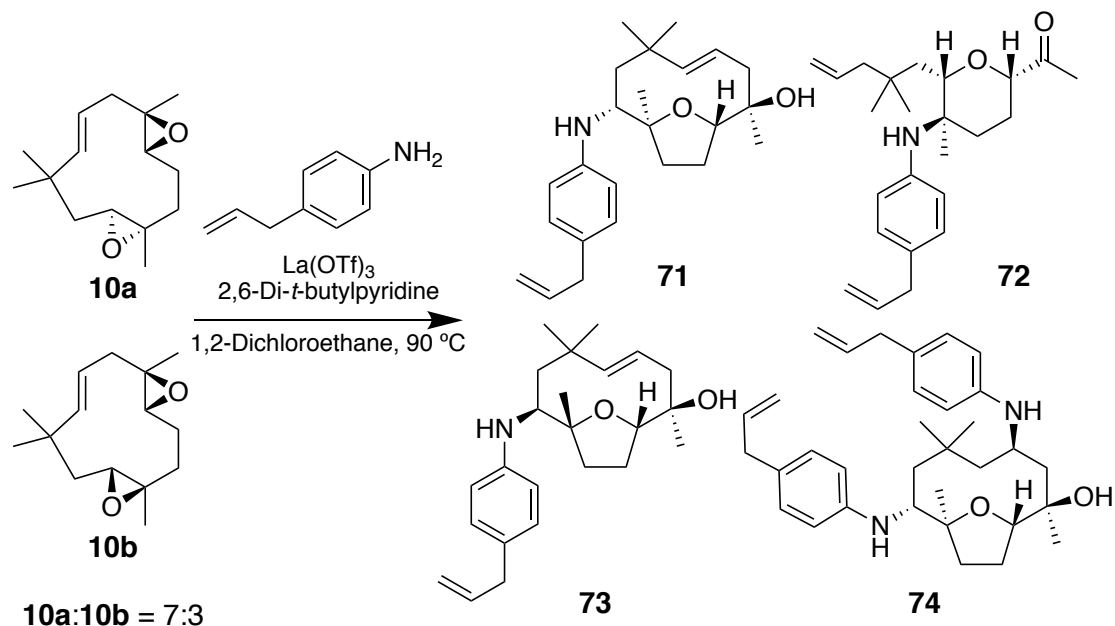
Data for **68**: Brownish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -92.2^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.94 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.84 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 7.4, 5.6$ Hz, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 4H), 3.79 (dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.94 (dd, $J = 13.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.89 (d,

$J = 16.3$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.39 (dd, $J = 14.6$, 9.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.5, 146.0, 141.1, 137.6, 135.9, 129.1, 119.6, 118.6, 117.1, 115.9, 115.8, 82.9, 80.7, 54.4, 47.3, 40.44, 40.42, 36.3, 32.8, 27.9, 27.8, 26.3, 25.8, 20.0; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 173; HREIMS: m/z 369.2657 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Data for **69**: Brownish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -23.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 2H), 5.95 (ddt, $J = 16.7$, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 5.46 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 11.4$, 4.8 Hz, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 3.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.72 (br. s, 1H), 2.51 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 12.8$, 5.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 – 1.01 (dd, $J = 13.2$, 2.4 Hz, 1H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 141.4, 139.6, 137.8, 129.6, 129.4, 117.3, 115.7, 112.9, 109.7, 88.0, 86.4, 74.3, 54.6, 49.7, 42.1, 40.5, 37.4, 35.0, 28.6, 27.7 (2C), 27.3, 21.8, LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 244, 158, 145; HREIMS: m/z 369.2662 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Data for **70**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -116^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.62 – 6.58 (m, 3H), 5.93 (ddt, $J = 16.2$, 9.6, 6.6 Hz, 1H), 5.40 – 5.38 (m, 2H), 5.07 – 5.02 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.3$, 3.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 8.4$, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 1H), 2.17 – 2.15 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.76 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J = 13.8$, 9.8, 7.2 Hz, 1H), 1.40 – 1.36 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (dd, $J = 14.4$, 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 140.8, 140.5, 137.6, 128.9, 123.9, 119.5, 119.1, 116.4, 115.6, 80.0, 71.934, 71.925, 55.6, 48.6, 40.3, 37.5, 37.1, 31.0, 29.8, 23.6, 22.9, 20.2, 20.1; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 244, 186, 173; HREIMS: m/z 369.2661 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Humulene diepoxide **10** と 4-allylaniline との反応



4-Allylaniline を用いて、2-vinylaniline を用いた反応と同様の操作を行い、各種カラムクロマトグラフィを用いて分画し、化合物 **71** (134.4 mg, 26.0%), **72** (56.9 mg, 11.0%), **73** (37.3 mg, 7.2%) および **74** (14.0 mg, 2.7%) を得た。

Data for **71**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +85.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.60 – 6.54 (m, 2H), 5.99 – 5.91 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.48– 5.42 (m, 0.3H), 5.37 – 5.31 (m, 0.7H), 5.08 – 5.00 (m, 2H), 3.68 – 3.65 (m, 0.3H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 0.3H), 2.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.4H), 2.20 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 0.3H), 1.98 – 1.71 (m, 3.1H), 1.68 – 1.59 (m, 2.2H), 1.30 – 1.26 (m, 0.7H), 1.25 (s, 2.1H), 1.22 (s, 0.9H), 1.20 (s, 2.1H), 1.13 (s, 0.9H), 1.09 (s, 2.1H), 1.08 (s, 0.9H), 0.95 (s, 2.1H), 0.88 (s, 0.9H); LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 226, 159; HREIMS: m/z 369.2661 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$). 化合物 **71** は 2 種類の配座異性体として得られた。

Data for **72**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -74.2^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.94 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.86 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 7.8, 6.9$ Hz, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 4H), 3.79 (dd, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.11 (br. s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.74 (d, $J =$

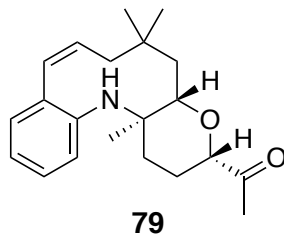
14.8 Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.39 (dd, $J = 14.8, 9.0$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 143.7, 138.0, 135.8, 130.9, 129.0 (2C), 119.0 (2C), 116.9, 115.2, 82.7, 80.7, 54.3, 47.1, 40.2, 39.3, 36.4, 32.7, 27.67, 27.64, 26.1, 25.6, 19.6; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 243, 186, 173; HREIMS: m/z 369.2622 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Data for **73**: Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -23.9^\circ$ (c 3.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.95 (ddt, $J = 16.7, 10.0, 6.7$ Hz, 1H), 5.74 – 5.63 (m, 1H), 5.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.06 – 5.00 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 11.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.72 (br. s, 1H), 2.51 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 1H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 139.5, 138.5, 129.6 (2C), 129.4, 128.2, 115.1, 112.4 (2C), 88.0, 86.4, 74.3, 55.0, 49.9, 42.2, 39.4, 37.5, 35.0, 28.6, 28.2, 27.8, 27.3, 21.9; LREIMS: m/z 369 $[\text{M}]^+$, 226, 159; HREIMS: m/z 369.2660 $[\text{M}]^+$ (369.2668 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$).

Data for **74**: Yellowish oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (t, $J = 8.3$ Hz, 4H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.99 – 5.91 (m, 2H), 5.07 – 5.00 (m, 4H), 3.96 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.30 (dd, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 5H), 1.79 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (dd, $J = 15.5, 8.6$ Hz, 2H), 0.99 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 146.0, 145.5, 138.4, 138.3, 129.32 (2C), 129.29 (2C), 129.2, 127.9, 115.0 (2C), 114.9 (2C), 114.5, 113.0, 83.1, 81.7, 72.2, 57.7, 53.5, 49.8, 47.5, 47.1, 39.4, 39.3, 38.2, 34.3, 30.8, 29.4, 27.7, 21.7, 21.3; HRFABMS: m/z 503.3640 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (503.3638 calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$).

第 3 節

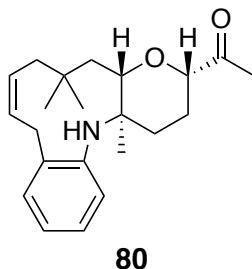
化合物 **79** の合成



アルゴン雰囲気下, 室温で **53** (39.1 mg, 0.110 mmol) および Grubbs 第二世代触媒 (18.4 mg, 21.7 μ mol) を toluene (16 mL) に溶解し, 室温にて 18 時間攪拌した. その後, ショートパッドシリカゲルカラムで不純物を取り除き, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し, hexane-EtOAc (49:1-4:1) で順次溶出させ, 化合物 **79** (18.9 mg, 52.5%)を得た.

Data for **79**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{27} +266^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.94 – 6.90 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.95 (dt, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.41 (br. s, 1H), 3.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 12.9, 12.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 – 2.04 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 – 1.05 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 142.9, 135.5, 133.5, 128.5, 128.0, 127.8, 118.7, 117.1, 116.9, 82.7, 80.8, 54.4, 47.3, 40.6, 36.2, 32.8, 27.5, 26.1, 25.5, 19.6; LREIMS: m/z 327 $[\text{M}]^+$, 144; HREIMS: m/z 327.2182 $[\text{M}]^+$ (327.2198 calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$).

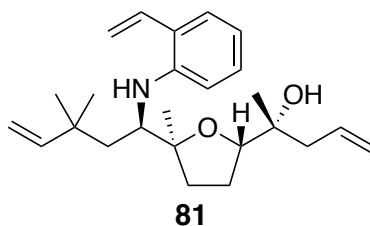
化合物 **80** の合成



化合物 **64** を用いて, **79** を合成した際と同じ操作を行い, **80** (19.5 mg, 95.2%) を得た.

Data for **80**: Yellowish oil; $[\alpha]_D^{27} -199^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 5.59 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.51 (ddt, $J = 11.7, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.52 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.66 (dt, $J = 12.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 209.1, 144.8, 130.4, 129.5, 127.4, 127.1, 126.2, 117.1, 113.6, 83.3, 82.2, 52.6, 40.6, 37.4, 36.2, 33.5, 33.1, 29.1, 27.8, 26.0, 24.6, 17.7; LREIMS: m/z 341 $[\text{M}]^+$ 298, 186, 144; HREIMS: m/z 341.2398 $[\text{M}]^+$ (341.2355 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2$).

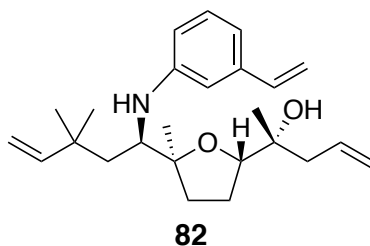
化合物 **81** の合成



アルゴン雰囲気下, 室温で化合物 **54** (8.5 mg, 0.023 mmol) および Stewart-Grubbs 触媒 (2.9 mg, 4.7 μmol) を toluene (2.5 mL) に溶解し, 60 $^\circ\text{C}$ にて 24 時間攪拌した. その後, ショートパッドシリカゲルカラムで不純物を取り除き, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-EtOAc (19:1-4:1) で順次溶出させ, **81** (1.1 mg, 12%)を得た.

Data for **81**: Pale yellow oil; $[\alpha]_D^{27} -11.1^\circ$ (c 0.250, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 17.3, 11.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 5.82 – 5.70 (m, 2H), 5.54 (dd, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 11.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.06 – 5.00 (m, 2H), 4.90 – 4.83 (m, 2H), 3.61–3.50 (m, 3H), 2.20 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 3H), 1.59 – 1.56 (m, 1H), 1.26 – 1.23 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 145.2, 133.8, 133.3, 128.7, 127.5, 123.2, 117.9, 116.10, 116.17, 111.2, 110.9, 86.7, 85.3, 71.8, 56.2, 45.9, 42.4, 36.5, 33.8, 28.1, 26.4, 25.7, 24.2, 23.9; LREIMS: m/z 397 $[\text{M}]^+$, 228; HREIMS: m/z 383.2811 $[\text{M}]^+$ (383.2824 calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$).

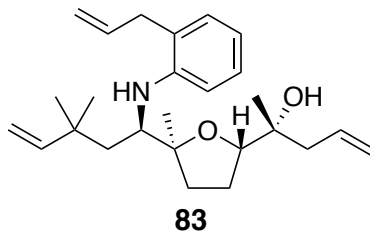
化合物 **82** の合成



化合物 **58** を用いて, **81** を合成した際と同様の手法にて反応を行い, **82** (3.8 mg, 28%) を得た.

Data for **82**: Dark green oil; $[\alpha]_D^{28} +48.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.81 – 5.73 (m, 2H), 5.66 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.07 – 5.01 (m, 2H), 4.92 – 4.84 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 2.21 (dd, $J = 14.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.57 (ddd, $J = 11.8, 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 148.3, 138.3, 137.7, 133.9, 129.1, 118.0, 114.8, 113.0, 112.5, 110.9, 110.8, 86.8, 85.4, 71.9, 57.1, 45.8, 42.5, 36.6, 33.7, 28.0, 27.0, 25.9, 24.4, 24.2; LREIMS: m/z 383 $[\text{M}]^+$, 214, 146; HREIMS: m/z 383.2802 $[\text{M}]^+$ (383.2824 calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$).

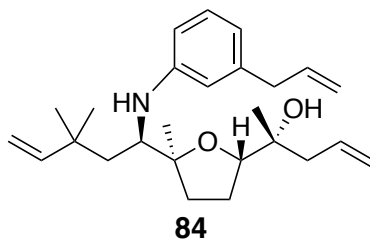
化合物 **83** の合成



化合物 **63** を用いて, **81** を合成した際と同様の手法にて反応を行い, **83** (8.9 mg, 33%) を得た.

Data for **83**: Brown oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +10.1^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.97 – 5.84 (m, 1H), 5.84 – 5.69 (m, 2H), 5.17 – 5.00 (m, 4H), 4.95 – 4.82 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 3H), 3.25 – 3.22 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.94 (dt, $J = 12.4, 9.0$ Hz, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 3H), 1.56 – 1.51 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 – 1.17 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 146.0, 136.7, 133.9, 129.9, 127.4, 121.8, 117.8, 116.2, 115.6, 110.8, 110.4, 86.7, 85.1, 71.9, 55.1, 45.9, 42.4, 37.1, 36.6, 34.0, 28.4, 26.1, 25.7, 24.2, 23.5; LREIMS: m/z 397 $[\text{M}]^+$, 228; HREIMS: m/z 397.2984 $[\text{M}]^+$ (397.2981 calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_2$).

化合物 **84** の合成

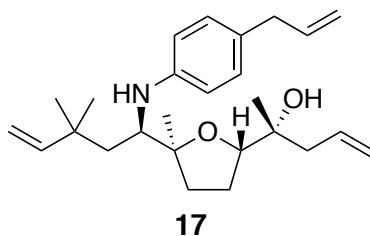


化合物 **67** を用いて, **81** を合成した際と同様の手法にて反応を行い, **84** (5.1 mg, 33%) を得た.

Data for **84**: Pale yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -22.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.94 (ddt, $J = 16.5,$

10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.85 – 5.69 (m, 2H), 5.11 – 4.98 (m, 4H), 4.92 – 4.81 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.30 (br. s, 1H), 3.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.22 (dd, $J = 14.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.96 (dt, $J = 12.3, 9.0$ Hz, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.21 – 1.19 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 148.2, 140.8, 137.8, 133.9, 128.9, 117.9, 116.8, 115.3, 113.1, 110.8, 110.5, 86.7, 85.2, 71.9, 56.7, 45.7, 42.4, 40.4, 36.5, 33.8, 28.0, 26.8, 25.7, 24.3, 23.9.; LREIMS: m/z 397 $[\text{M}]^+$, 228, b160; HREIMS: m/z 397.2938 $[\text{M}]^+$ (397.2981 calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_2$).

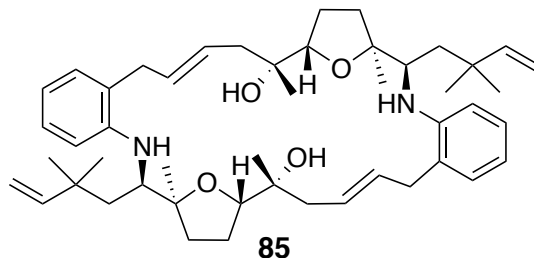
化合物 **17** の合成



化合物 **71** を用いて, **81** を合成した際と同様の手法にて反応を行い, **17** (5.1 mg, 33%) を得た.

Data for **17**: Pale yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +37.1^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.94 (ddt, $J = 16.6, 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 5.83 – 5.73 (m, 2H), 5.09 – 4.98 (m, 4H), 4.90 – 4.85 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.23 (dd, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.57 – 1.53 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 146.8, 138.7, 134.0, 129.2 (2C), 127.7, 118.0, 114.9, 112.9 (2C), 110.9, 86.9, 85.4, 72.0, 57.2, 45.9, 42.6, 39.5, 36.6, 34.0, 28.2, 27.0, 25.9, 24.5, 24.0; LREIMS: m/z 397 $[\text{M}]^+$, 228; HREIMS: m/z 397.2986 $[\text{M}]^+$ (397.2981 calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_2$).

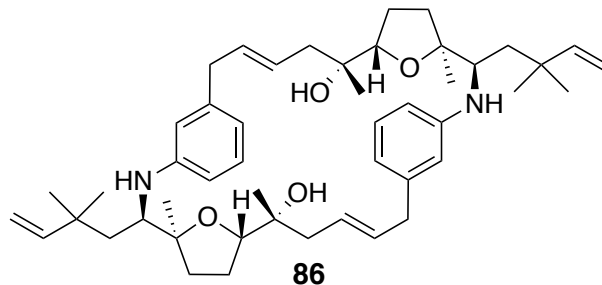
化合物 **85** の合成



アルゴン雰囲気下, 室温で化合物 **83** (21.1mg, 53.1 μmol) および Grubbs 第二世代触媒 (9.0 mg, 11 μmol) を toluene (50 mL) に溶解し, 室温にて 12 時間攪拌した. その後, ショートパッドシリカゲルカラムで不純物を取り除き, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-EtOAc (4:1) 溶出画分 (9.8 mg) を得た. これを ODS カラムクロマトグラフィーおよび HPLC (Column: C-30, Eluent: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ = 96/4, WL: 254 nm, Flow: 8 mL/min) により分画し, 化合物 **85** (5.2 mg, 26.4%) を得た.

Data for **85**: Pale yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +67.4^\circ$ (c 0.200, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.53 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.76 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 2H), 5.48 (ddd, J = 15.1, 7.6, 5.2 Hz, 2H), 5.34 (dt, J = 15.1, 6.9 Hz, 2H), 4.91 – 4.81 (m, 4H), 3.59 – 3.46 (m, 6H), 3.14 (dd, J = 15.5, 5.2 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 13.8, 7.1, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 1.83 – 1.76 (m, 4H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.63 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.98 (s, 6H), 0.86 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.2 (2C), 145.9 (2C), 131.6 (2C), 129.2 (2C), 127.2 (2C), 126.9 (2C), 122.4 (2C), 115.7 (2C), 111.1 (2C), 110.9 (2C), 87.2 (2C), 86.6 (2C), 72.3 (2C), 56.8 (2C), 45.9 (2C), 42.0 (2C), 36.6 (2C), 35.4 (2C), 33.3 (2C), 28.2 (2C), 26.8 (2C), 26.6 (2C), 26.0 (2C), 23.9 (2C); HRFABMS: m/z 739.5408 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (739.5414 calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{O}_4$).

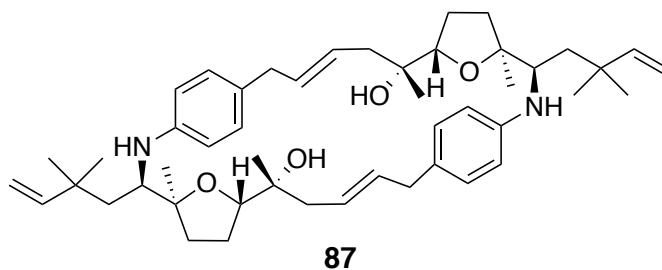
化合物 **86** の合成



化合物 **84** を用いて, **85** を合成した際と同様の手法にて反応を行い, **86** (6.4 mg, 27.1%) を得た.

Data for **86**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{26} +19.1^\circ$ (c 0.250, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.42 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz, 2H), 5.51 (dt, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 2H), 5.29 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H), 4.93 – 4.82 (m, 4H), 3.54 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 4H), 2.10 (dd, $J = 1.8, 6.9$ Hz, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 6H), 1.88 – 1.72 (m, 4H), 1.63 (d, $J = 14.3$ Hz, 4H), 1.21 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 0.95 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 148.3 (2C), 148.1 (2C), 141.2 (2C), 132.8 (2C), 128.7 (2C), 126.5 (2C), 116.9 (2C), 112.5 (2C), 111.3 (2C), 110.8 (2C), 86.7 (2C), 85.2 (2C), 71.7 (2C), 57.1 (2C), 46.0 (2C), 41.8 (2C), 39.2 (2C), 36.5 (2C), 32.7 (2C), 27.7 (2C), 27.0 (2C), 25.5 (2C), 24.9 (2C), 24.4 (2C); HRFABMS: m/z 738.5305 $[\text{M}]^+$ (738.5336 calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_4$).

化合物 **87** の合成



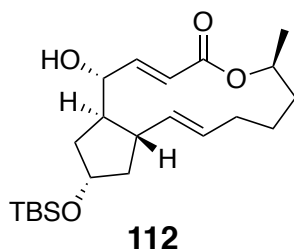
化合物 **17** を用いて, **85** を合成した際と同様の手法で反応を行い, **87** (4.2 mg, 27.1%) を得た.

Data for **87**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{26} +108^\circ$ (c 0.200, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.76 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 2H), 5.46 (ddd, J = 14.9, 7.5, 4.5, 2H), 5.31 (ddd, J = 14.9, 9.0, 5.4 Hz, 2H), 4.92 – 4.84 (m, 4H), 3.41 – 3.37 (m, 4H), 3.30 (br. s, 2H), 3.22 (dd, J = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 15.2, 4.5 Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 6H), 1.83 (dq, J = 11.8, 8.1 Hz, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 4H), 1.56 – 1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 6H), 1.18 (dd, J = 14.3, 9.9 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 0.72 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 148.3 (4C), 146.7 (2C), 134.0 (2C), 129.2 (4C), 128.3 (2C), 125.0 (2C), 113.5 (2C), 111.1 (2C), 86.8 (2C), 86.3 (2C), 71.5 (2C), 59.2 (2C), 46.5 (2C), 41.1 (2C), 38.6 (2C), 36.6 (2C), 31.5 (2C), 27.6 (2C), 27.4 (2C), 26.4 (2C), 25.7 (2C), 24.7 (2C); HRFABMS: m/z 738.5335 [M]⁺ (738.5336 calcd. for C₄₈H₇₀N₂O₄).

第 3 章の実験

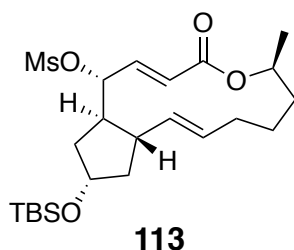
第 2 節

化合物 **112** の合成



室温において brefeldin A (2.00 g, 6.70 mmol), imidazole (702 mg, 10.3 mmol) および *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (83.1 mg, 0.680 mmol) を dichloromethane に溶かし, *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.50 g, 10.1 mmol) を加え, 室温で 10 時間撹拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後に EtOAc で抽出し, 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **112** (2.53 g, 6.41 mmol, 95.0%) を得た. 得られた **112** の ^1H NMR および ^{13}C NMR スペクトルは, 文献値¹¹⁵ と一致した.

化合物 **113** の合成

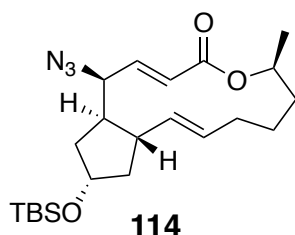


113 (1.98 g, 5.02 mmol) を dichloromethane に溶かし, *N,N*-diisopropylethylamine (1.90 mL, 11.0 mmol) を加え, その後 0 °C において methanesulfonyl chloride (426 μL , 5.50 mmol) を加え, 50 °C で 1 時間撹拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後に EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無

水硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧下溶媒を留去し残渣を得た．残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し，**113** (1.38 g, 2.92 mmol, 58.0%) を得た．

Data for **113**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{24} +8.26^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 15.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.64 (ddd, $J = 15.4, 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 15.3, 9.0$ Hz, 1H), 5.09 (dq, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 5H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), -0.043 (s, 3H), -0.038 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 145.2, 136.2, 130.3, 120.1, 83.7, 72.6, 72.0, 50.2, 44.0, 43.4, 41.4, 38.9, 34.0, 31.8, 26.4, 25.7 (3C), 20.7, 17.9, -4.9 (2C); HRFABMS: m/z 471.2242 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (471.2237 calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{SSi}$).

化合物 **114** の合成

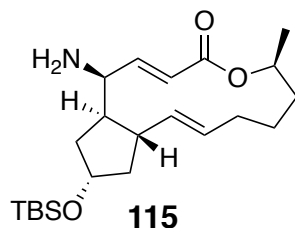


化合物 **113** (100 mg, 0.212 mmol) および sodium azide (15.1 mg, 0.232 mmol) を DMF に溶かし，80 °C で 3 時間攪拌した．蒸留水を加えた後に EtOAc で 3 回分配し，得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧下溶媒を留去し残渣を得た．残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し，**114** (80.6 mg, 0.192 mmol, 91.4%) を得た．

Data for **114**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +57.4^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, $J = 15.7, 9.8$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 15.7, 0.6$ Hz, 1H), 5.66 (ddd, $J = 15.2, 10.6, 4.6$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 15.1, 9.8$ Hz, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J = 16.5, 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.66 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ 165.5, 146.3, 137.8, 129.8, 121.9, 73.3, 72.4, 65.9, 48.9, 43.4, 40.4, 39.3, 34.2, 31.9, 26.7, 25.9 (3C), 20.8, 18.1, -4.7, -4.8; HRFABMS: m/z 418.2542 [M-H]⁺ (418.2526 calcd. for C₂₂H₃₆N₃O₃Si).

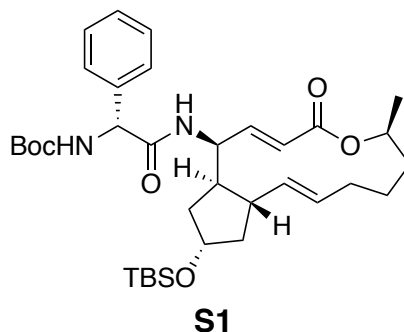
化合物 **115** の合成



114 (580 mg, 1.38 mmol) および triphenylphosphine (399 mg, 1.52 mmol) を THF に溶かし、室温で 30 分攪拌した後に蒸留水を加え、80 °C で 7 時間攪拌した。放冷後、蒸留水を加え EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、**115** (509 mg, 1.29 mmol, 93.7%) を得た。

Data for **115**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +31.8^\circ$ (c 2.00, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.04 (dd, $J = 15.7, 9.5$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.63 (ddd, $J = 15.2, 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 15.2, 9.5$ Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 17.1, 8.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 6H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.44 – 1.38 (m, 1H), 1.31 (br. s, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.044 (s, 3H), -0.039 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 166.5, 153.8, 138.4, 129.2, 118.6, 73.6, 71.6, 54.2, 49.7, 43.8, 39.4, 38.9, 34.3, 31.8, 26.5, 25.8 (3C), 20.8, 18.0, -4.7, -4.8; LREIMS: m/z 393 [M]⁺, 336, 319, 161; HREIMS: m/z 393.2689 [M]⁺ (393.2699 calcd. for C₂₂H₃₉NO₃Si).

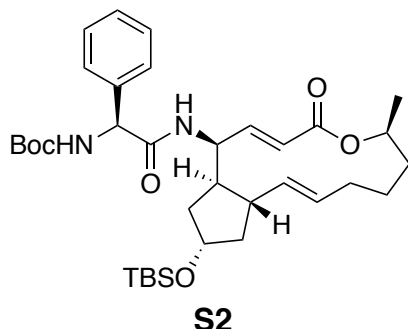
化合物 **S1** の合成



化合物 **115** (10.0 mg, 25.4 μmol) を dichloromethane (0.3 mL) に溶かし, *N*-Boc-L-phenylglycine (7.0 mg, 28 μmol), *N,N*-diisopropylethylamine (8.7 μL , 50 μmol), HATU (11.4 mg, 30.0 μmol), HOAt (5.1 mg, 38 μmol) を順次加え, 室温で 20 分撹拌した. 反応液を 1M HCl 水溶液で酸性にした後, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒留去し, 残渣を得た. 残渣を pTLC に付すことで, **S1** (15.5 mg, 24.7 μmol , 97.3%) を得た

Data for **S1**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +42.0^\circ$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.36 (m, 4H), 3.34 – 3.31 (m, 1H), 6.89 (dd, $J = 15.6, 9.5$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.23 (dd, $J = 15.1, 9.3$ Hz, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.76 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 2.11 (br. s., 1H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.58 – 1.47 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.03 (br. s., 1H), 0.83 (s, 9H), -0.028 (s, 3H), -0.033 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 165.9, 155.2, 147.9, 138.5, 138.0, 129.2, 129.1 (2C), 128.5, 127.1 (2C), 120.7, 80.2, 73.2, 71.9, 59.0, 51.9, 49.7, 43.2, 41.4, 38.8, 34.4, 31.7, 28.3 (3C), 26.3, 25.8 (3C), 20.8, 17.9, -4.8 (2C); LREIMS: m/z 626 $[\text{M}]^+$, 514, 421, 337, 151, 107; HREIMS: m/z 626.3737 $[\text{M}]^+$ (626.3751 calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$).

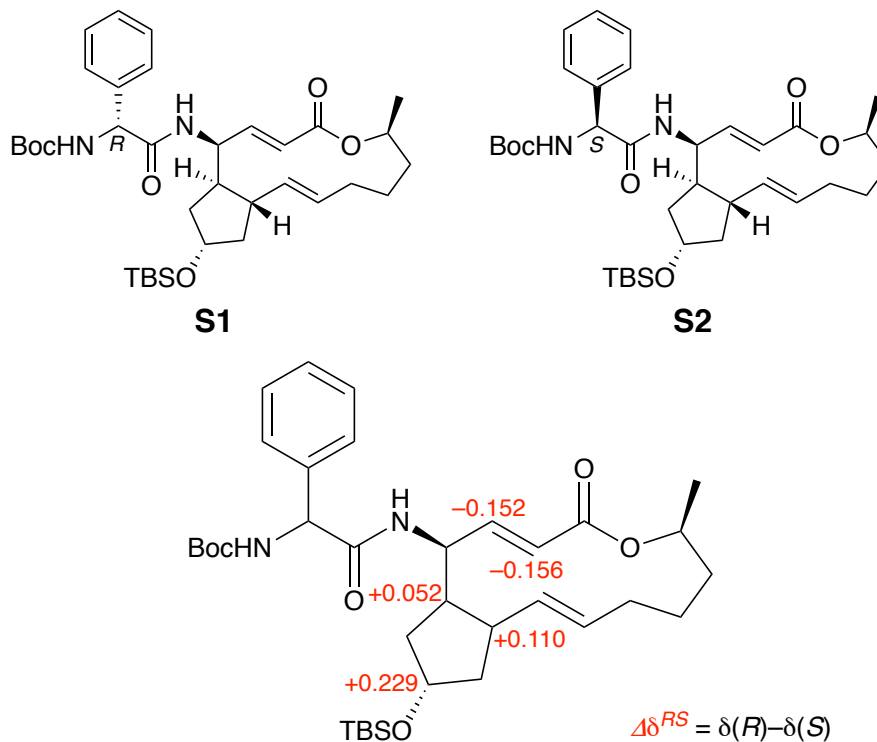
化合物 **S2** の合成



化合物 **115** (10.0 mg, 25.4 μmol) を dichloromethane (0.3 mL) に溶かし, *N*-Boc-D-phenylglycine (7.0 mg, 28 μmol), *N,N*-diisopropylethylamine (8.7 μL , 50 μmol), HATU (11.4 mg, 30.0 μmol), HOAt (5.1 mg, 38 μmol) を順次加え, 室温で 20 分撹拌した. 反応液を 1M HCl 水溶液で酸性にした後, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒留去し, 残渣を得た. 残渣を pTLC に付すことで, **S2** (13.8 mg, 22.0 μmol , 86.7%) を得た.

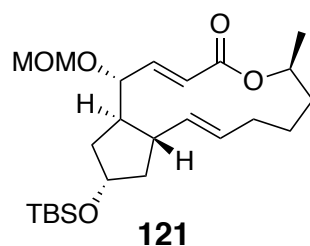
Data for **S2**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -24.8^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.34 (m, 5H), 6.76 (dd, $J = 15.5, 8.9$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.65 (br. s, 1H), 5.52–5.47 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 4.91–4.87 (m, 1H), 4.80 (dt, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 1H), 4.15 (br. s, 1H), 2.27–2.25 (m, 2H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.97–0.88 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.030 (s, 3H), 0.025 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 166.0, 155.4, 147.7, 137.7, 137.6, 129.5, 129.1 (2C), 128.6, 127.3 (2C), 120.7, 80.4, 73.3, 71.8, 59.1, 52.3, 49.2, 43.4, 41.6, 39.2, 34.4, 31.8, 28.3 (3C), 26.2, 25.8 (3C), 20.7, 18.0, –4.79, –4.82; LREIMS: m/z 626 $[\text{M}]^+$, 513, 469, 336, 206, 150, 106; HREIMS: m/z 626.3765 $[\text{M}]^+$ (626.3751 calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$).

化合物 **115** の C4 位の絶対立体配置の決定



化合物 **S1** および **S2** の ^1H NMR のシフト値の差 ($\delta(R) - \delta(S)$) を求めることにより、上記のように決定した。

化合物 **121** の合成

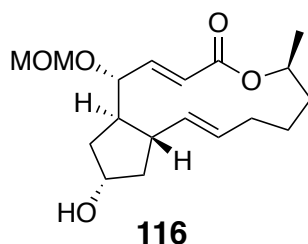


化合物 **112** (2.53 g, 6.41 mmol) を dichloromethane に溶かし、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ において N,N -diisopropylethylamine (3.00 mL, 17.1 mmol) および chloromethyl methyl ether (650 μL , 8.56 mmol) を加えた。その後、 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 30 時間攪拌した。 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ において飽和塩化アンモニウム水を加えた後に EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。

残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **121** (2.32 g, 5.29 mmol, 92.8%) を得た.

Data for **121**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{22} -41.1^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, $J = 15.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.61 (ddd, $J = 15.0, 10.2, 5.6$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.93 – 4.89 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 5H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.041 (s, 3H), 0.037 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 149.6, 136.8, 129.7, 119.0, 95.0, 80.2, 72.9, 71.6, 55.9, 50.6, 44.4, 43.7, 41.7, 34.2, 31.9, 26.5, 25.9 (3C), 20.8, 18.0, –4.8 (2C); LREIMS: m/z 438 $[\text{M}]^+$, 406, 381, 319, 245, 197; HREIMS: m/z 438.2736 $[\text{M}]^+$ (438.2802 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$).

化合物 **116** の合成

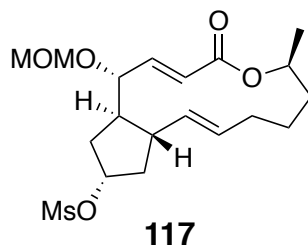


化合物 **121** (21.1 mg, 48.1 μmol) を THF に溶かし, 0°C で tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF) (140 μL , 0.140 mmol) を加え, 室温で 8 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加え EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **116** (15.0 mg, 46.2 μmol , 96.1%) を得た.

Data for **116**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{22} -38.0^\circ$ (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (dd, $J = 15.7, 3.7$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.64 (ddd, $J = 15.1, 10.2, 4.7$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 15.2, 9.5$ Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 1H), 4.05 (dq, $J = 9.6, 1.7$ Hz, 1H),

3.41 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.70 (m, 5H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 149.3, 136.4, 130.1, 119.0, 94.9, 80.0, 72.4, 71.6, 56.0, 50.5, 44.4, 43.3, 41.6, 34.1, 31.8, 26.4, 20.8; LREIMS: m/z 324 $[\text{M}]^+$, 292, 262, 244; HREIMS: m/z 324.1952 $[\text{M}]^+$ (324.1937 calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$).

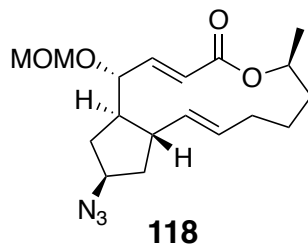
化合物 **117** の合成



116 (380 mg, 1.17 mmol), trimethylamine hydrochloride (11.5 mg, 0.120 mmol) を dichloromethane に溶かし, triethylamine (326 μL , 2.34 mmol) を加えた. その後, 0 $^{\circ}\text{C}$ において methanesulfonyl chloride (108 μL , 1.40 mmol) を加え, 室温で 13 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後に EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **117** (462 mg, 11.4 mmol, 98.2%) を得た.

Data for **117**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -45.6^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (dd, $J = 15.8, 3.8$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.67 (ddd, $J = 15.9, 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 15.9, 9.0$ Hz, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.07 (dq, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.74 (ddd, $J = 15.7, 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.00 – 0.91 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 148.5, 135.1, 131.3, 119.6, 94.9, 82.5, 79.4, 71.6, 56.0, 50.3, 43.9, 40.8, 39.5, 38.6, 34.2, 31.8, 26.3, 20.8; LREIMS: m/z 402 $[\text{M}]^+$, 370, 340, 245, 202; HREIMS: m/z 402.1719 $[\text{M}]^+$ (402.1712 calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}$).

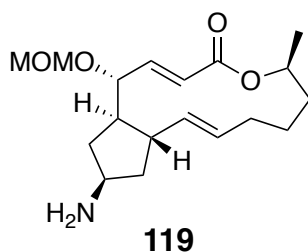
化合物 **118** の合成



化合物 **117** (1.42 g, 3.53 mmol) および sodium azide (252 mg, 3.88 mmol) を DMF に溶かし、70 °C で 3 時間攪拌した。蒸留水を加えた後に EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、**118** (1.26 g, quant) を得た。

Data for **118**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -52.2° (c 0.100, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (dd, $J = 15.8, 3.8$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.74 (ddd, $J = 15.1, 10.3, 4.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 14.7, 9.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 5H), 1.60 (ddd, $J = 13.5, 10.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 148.8, 134.1, 131.8, 119.5, 95.1, 80.0, 71.5, 62.1, 56.1, 50.4, 44.6, 40.5, 36.9, 34.1, 31.9, 26.3, 20.8; HRFABMS: m/z 350.2059 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (350.2080 calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$).

化合物 **119** の合成

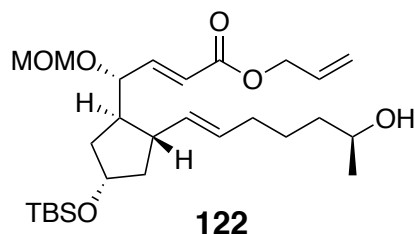


化合物 **118** (1.26 g, 3.60 mmol) および triphenylphosphine (1.05 g, 4.00 mmol) を THF に溶かし、室温で 30 分攪拌した後に蒸留水を加え、80 °C で 7 時間攪拌し

た。放冷後、蒸留水を加え EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、**119** (1.15 g, 3.56 mmol, 98.4%) を得た。

Data for **119**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -25.6° (c 2.00, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (dd, $J = 15.8, 3.7$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 14.4, 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 15.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.20 (dq, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.67 (m, 7H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.43 (ddd, $J = 14.7, 7.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.95 – 0.87 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 152.0, 137.5, 131.4, 119.3, 96.4, 82.1, 73.1, 56.3, 53.3, 52.4, 49.9, 45.0, 44.0, 43.0, 35.1, 32.9, 27.7, 21.0; LREIMS: m/z 323 $[\text{M}]^+$, 278, 261; HREIMS: m/z 323.2106 $[\text{M}]^+$ (323.2097 calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$).

化合物 **122** の合成

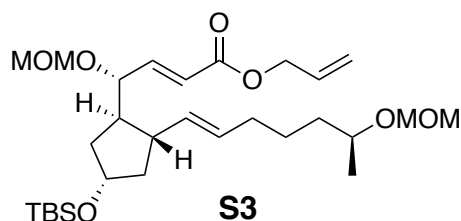


化合物 **121** (100 mg, 0.228 mmol) を allyl alcohol (0.3 mL) に溶かし、 0°C において NaH (60% oil suspension) (10.0 mg, 0.250 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。 0°C において蒸留水を加えた後、THF で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、**122** (96.5 mg, 0.194 mmol, 84.4%) を得た。

Data for **122**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -67.5° (c 0.250, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 15.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 3H), 5.27 – 5.23 (m, 1H), 4.65 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 1.4$

Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 4H), 1.83 – 1.76 (m, 2H), 1.62 (ddd, $J = 13.1, 8.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.49 – 1.36 (m, 5H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 148.6, 134.2, 132.1, 130.4, 121.2, 118.2, 95.0, 76.0, 72.6, 67.9, 65.1, 56.0, 48.1, 43.4, 43.2, 38.7, 36.2, 32.3, 25.9 (3C), 25.5, 23.4, 18.1, –4.78, –4.80; LREIMS: m/z 496 $[\text{M}]^+$, 439, 407, 377, 385; HREIMS: m/z 496.3232 $[\text{M}]^+$ (496.3220 calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$).

化合物 **S3** の合成

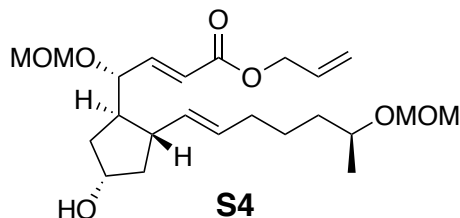


化合物 **122** (90.3 mg, 0.188 mmol) を dichloromethane に溶かし, 0 °C において *N,N*-diisopropylethylamine (3.00 mL, 17.1 mmol) および chloromethyl methyl ether (650 μL , 8.56 mmol) を加え, 室温で 11 時間攪拌した. 0 °C において飽和塩化アンモニウム水を加えた後に EtOAc で分配した. 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **S3** (84.9 mg, 0.157 mmol, 83.7%) を得た.

Data for **S3**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -47.5^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, $J = 15.9, 6.1$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 3H), 5.25 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 5H), 1.80 (ddd, $J = 13.0, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.64 – 1.34 (m, 5H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 148.5, 134.1, 132.2, 130.4, 121.2, 118.2, 95.1, 94.8, 75.8, 73.0, 72.7, 65.1, 56.0, 48.1, 43.4, 43.1, 36.5, 36.0, 32.4, 25.9 (3C), 25.4, 20.3, 18.1, –4.7, –4.8; LREIMS: m/z 540 $[\text{M}]^+$, 509, 451, 377; HREIMS: m/z 540.3477

$[M]^+$ (540.3482 calcd. for $C_{29}H_{52}O_7Si$).

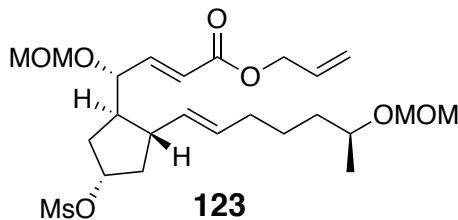
化合物 **S4** の合成



化合物 **S3** (80.0 mg, 0.148 mmol) を THF に溶かし, 0 °C で tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF) (140 μ L, 0.140 mmol) を加え, 室温で 3 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加え EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **S4** (43.3 mg, 68.0%) を得た.

Data for **S4**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -55.9° (c 0.500, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 3H), 5.26 – 5.23 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 4H), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J = 13.5, 8.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 3H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 148.4, 133.7, 132.1, 130.9, 121.3, 118.2, 95.2, 94.8, 75.4, 73.0, 72.2, 65.1, 56.0, 55.2, 48.2, 43.3, 42.8, 36.4, 35.8, 32.4, 25.4, 20.2; HRFABMS: m/z 465.2245 $[M+K]^+$ (465.2255 calcd. for $C_{23}H_{38}O_7K$).

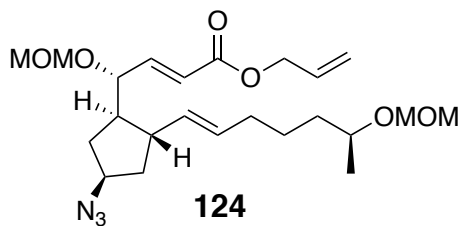
化合物 123 の合成



化合物 **S4** (40.0 mg, 94.2 μ mol), trimethylamine hydrochloride (0.9 mg, 9 μ mol) を dichloromethane (1 mL) に溶かし, triethylamine (26 μ L, 0.19 mmol) を加えた. その後, 0 $^{\circ}$ C において methanesulfonyl chloride (9 μ L, 1 mmol) を加え, 室温で 1 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後に EtOAc で 3 回分配し, 得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し, **123** (39.7 mg, 78.7 μ mol, 84.0%) を得た.

Data for **123**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23} -56.1^\circ$ (c 0.500, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.00 – 5.90 (m, 1H), 5.49 – 5.42 (m, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 2H), 5.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 4H), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.53 – 2.46 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 5H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.55 – 1.36 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 147.6, 132.1, 132.0 (2C), 121.7, 118.3, 95.1, 94.8, 82.2, 74.4, 72.9, 65.2, 56.1, 55.2, 48.0, 42.8, 40.2, 38.4, 36.4, 33.2, 32.4, 25.3, 20.2; HRFABMS: m/z 543.2019 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (543.2030 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{SK}$).

化合物 124 の合成

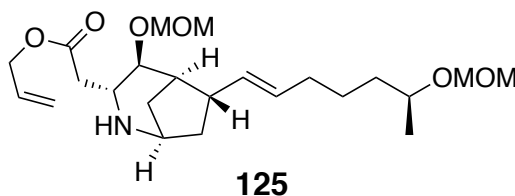


化合物 **123** (400 mg, 0.793 mmol) を DMF (8.0 mL) に溶かし、室温において

sodium azide (51.5 mg, 0.792 mmol) を 10 分おきに 3 回に分けて加え、12 時間攪拌した。蒸留水を加えた後に EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、**124** (181 mg, 0.400 mmol, 63.8%) が得られた。

Data for **124**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23} -227^\circ$ (c 2.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 15.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 5.42 (dt, $J = 15.1, 6.8$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 – 5.26 (m, 1H), 5.24 – 5.23 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 4H), 4.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 3H), 1.91 (ddd, $J = 13.4, 7.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.64 (ddd, $J = 15.2, 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.68 – 1.35 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 147.9, 132.1, 131.90, 131.85, 121.6, 118.2, 95.0, 94.8, 75.3, 72.8, 65.1, 60.7, 56.0, 55.1, 48.9, 42.9, 39.6, 36.4, 32.4, 32.2, 25.2, 20.2; HRFABMS: m/z 452.2757 [M+H]⁺ (452.2761 calcd. for C₂₃H₃₈N₃O₆).

化合物 **125** の合成



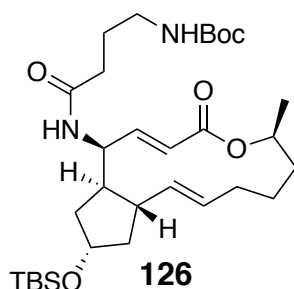
化合物 **124** (250 mg, 0.554 mmol) および triphenylphosphine (160 mg, 0.610 mmol) を THF (5.5 mL) に溶かし、室温で 30 分攪拌した後に蒸留水を加え、80 °C で 7 時間攪拌した。放冷後、蒸留水を加え EtOAc で 3 回分配し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、**125** (221 mg, 0.515 mmol, 94.3%) を得た。

Data for **125**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23} +20.6^\circ$ (c 0.500, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.94 – 5.87 (m, 1H), 5.39 – 5.38 (m, 2H), 5.31 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.23

(dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.61 – 4.57 (m, 4H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.19 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 16.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.76 (br. m, 1H), 2.38 (dd, $J = 16.2, 8.9$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.27 (br. s, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 3H), 1.64 (ddd, $J = 11.8, 5.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.48 – 1.33 (m, 4H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 135.5, 132.1, 128.0, 118.3, 95.6, 94.8, 79.8, 72.9, 65.1, 55.6, 55.2, 54.9, 51.3, 45.5, 38.8, 38.3, 37.8, 36.4, 35.6, 32.3, 25.5, 20.2; LREIMS: m/z 425 $[\text{M}]^+$, 380, 324, 292, 240, 154; HREIMS: m/z 425.2755 $[\text{M}]^+$ (425.2777 calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_6$).

第 3 節

化合物 **126** の合成

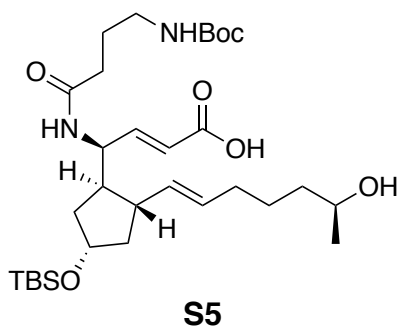


化合物 **115** (100 mg, 0.254 mmol) を dichloromethane に溶かし, *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-aminobutyric acid (62.0 mg, 0.305 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (174 μL , 1.00 mmol), HATU (143 mg, 0.376 mmol), HOAt (40.8 mg, 0.300 mmol) を順次加え, 室温で 7 時間攪拌した. 反応液を 1M HCl 水溶液で酸性にした後, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒留去し, 残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付すことで, **126** (145 mg, quant) を得た.

Data for **126**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +23.1^\circ$ (c 0.250, MeOH); ^1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.06 (dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.76 – 5.69 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 15.5, 9.7$ Hz, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.78 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 3.09 – 3.06 (m, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 1H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.14 (dq, $J = 16.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.98 – 1.65 (m, 7H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41 – 1.34 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.95 – 0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 175.6, 167.9, 158.8, 150.8, 139.3, 130.7, 120.8, 80.0, 74.9, 74.9, 73.3, 53.7, 50.9, 44.6, 42.1, 40.1, 35.3, 34.4, 32.9, 29.6, 28.8 (3C), 27.7, 26.4 (3C), 21.0, 18.9, –4.6 (2C); LREIMS: m/z 578 [M]⁺, 496, 439, 354, 186; HREIMS: m/z 578.3732 [M]⁺ (578.3751 calcd. for C₃₁H₅₄N₂O₆Si).

化合物 **S5** の合成

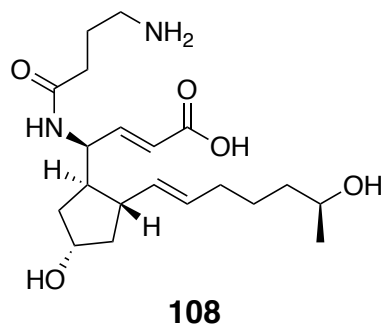


化合物 **126** (111 mg, 0.219 mmol) を MeOH (0.6 mL) に溶解し、1M NaOH 水溶液 (1.2 mL) を加え、3 時間攪拌した。反応液を 1M HCl 水溶液を用いて酸性にし、EtOAc で 3 回分配した。集めた有機層を飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、**S5** (120 mg, quant) を得た。化合物 **S5** は精製せずに次の反応に用いた。

Data for **S5**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +42.9^\circ$ (c 0.550, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.84 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.45 – 5.34 (m, 2H), 4.60 – 4.57 (m, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 14H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.9, 169.5, 158.5, 148.0, 135.8, 131.2, 122.8, 80.0, 72.5, 68.4, 54.2, 48.3, 46.1, 44.0, 40.9, 39.7, 39.3, 34.3, 33.5,

28.8 (3C), 27.4, 26.7, 26.2 (3C), 23.5, 18.9, -3.6 (2C); HRFABMS: m/z 597.3945 $[M+H]^+$ (597.3935 calcd. for $C_{31}H_{57}N_2O_7Si$).

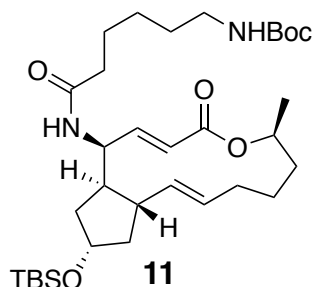
化合物 **108** の合成



化合物 **S5** (21.9 mg, 36.7 μ mol) を dichloromethane (0.5 mL) に溶解し, TFA (200 μ L, 2.79 mmol) を加え, 1 時間攪拌した. 反応の溶媒を減圧下留去し, **108** (13.0 mg, quant) を得た. 化合物 **108** は精製せずに次の反応に用いた.

Data for **108**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{25}$ -128° (c 0.100, MeOH); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.84 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 2H), 4.61 – 4.59 (m, 1H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.34 (m, 5H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.8, 169.5, 147.7, 135.9, 131.3, 123.1, 72.5, 68.5, 54.3, 46.4, 44.0, 40.5, 39.7, 39.2, 33.7, 33.6, 26.8, 24.4, 23.9, 19.7; HRFABMS: m/z 383.2535 $[M+H]^+$ (383.2546 calcd. for $C_{20}H_{35}N_2O_5$).

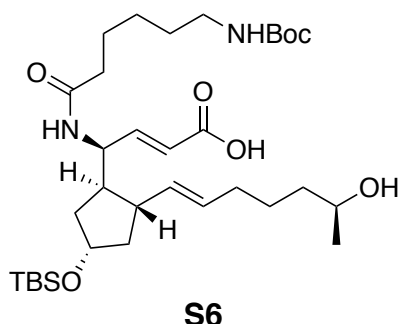
化合物 **11** の合成



化合物 **115** (51.3 mg, 0.127 mmol) を dichloromethane (1.3 mL) に溶かし, *N*-Boc-6-aminohexanoic acid (35.2 mg, 0.152 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (88.4 μ L, 0.507 mmol), HATU (74.2 mg, 0.191 mmol), HOAt (20.7 mg, 0.152 mmol) を順次加え, 室温で 20 時間攪拌した. 反応液を 1M HCl 水溶液で酸性にした後, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒留去し, 残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付すことで, **11** (68.8 mg, 0.113 mmol, 89.3%) を得た.

Data for **11**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{24} +21.2^\circ$ (c 0.400, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (dd, *J* = 15.6, 9.7 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.66 – 5.58 (m, 2H), 5.29 (dd, *J* = 15.2, 9.5 Hz, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 1H), 3.11 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 5H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.027 (s, 3H), 0.021 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 166.0, 156.0, 148.4, 138.0, 129.3, 120.4, 79.1, 73.4, 71.8, 51.8, 49.4, 43.4, 41.6, 40.2, 39.1, 36.7, 34.3, 31.7, 29.7, 28.4 (3C), 26.4, 26.3, 25.8 (3C), 25.2, 20.8, 18.0, –4.81, –4.84; LREIMS: *m/z* 606 [M]⁺, 549, 493, 475, 244; HREIMS: *m/z* 606.4058 [M]⁺ (606.4064 calcd. for C₃₃H₅₈N₂O₆Si).

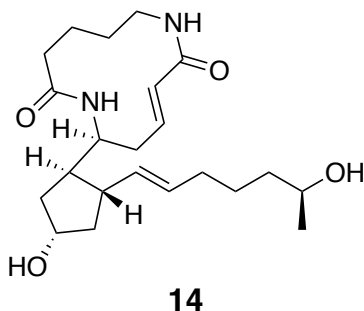
化合物 **S6** の合成



化合物 **11** (48.0 mg, 79.1 μ mol) を MeOH (0.8 mL) に溶解し, 1M NaOH 水溶液 (0.4 mL) を加え, 3 時間攪拌した. 反応液を 1M HCl 水溶液を用いて酸性にし, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を留去し, **S6** (39.1 mg, 62.6 μ mol, 79.1%) を得た. 化合物 **S6** は精製せずに次の反応に用いた.

Data for **S6**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{27}$ -20.6° (c 0.200, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.86 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.43 – 5.30 (m, 2H), 4.76 (br. s, 1H), 4.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.17 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 7H), 1.42 (s, 9H), 1.33 – 1.28 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 172.7, 169.4, 156.2, 148.3, 135.5, 130.0, 121.1, 79.2, 72.7, 67.8, 53.5, 47.0, 44.6, 43.5, 40.3, 39.2, 38.4, 36.4, 32.2, 29.6, 28.4 (3C), 26.4, 25.8 (3C), 25.4, 25.2, 23.2, 18.0, -4.8 (2C); HRFABMS: m/z 625.4228 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (625.4248 calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$).

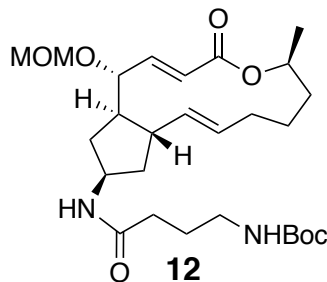
化合物 **14** の合成



化合物 **S6** (39.1 mg, 62.6 μmol) を MeOH (1 mL) に溶解し, TFA (120 μL , 1.58 mmol) を加え, 6 時間攪拌した. 反応の溶媒を減圧下留去し, **128** (49.4 mg) を得た. 化合物 **128** は単離, 精製せずに残渣をそのまま次の反応に用いた. 残渣を MeOH (11mL) に溶解し, *N,N*-diisopropylethylamine (23.0 μL , 132 μmol), DMT-MM (36.4 mg, 132 μmol) を加え, 12 時間攪拌した. 反応の溶媒を減圧下留去し, pTLC に付したのちに dichloromethane を加え, 析出した化合物をろ取することで **14** (11.9 mg, 30.3 μmol , 48.4% from **S6**)

Data for **14**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -12.2^\circ$ (c 1.00, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 6.83 (dd, $J = 15.5, 5.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.47 – 5.46 (m, 2H), 4.51 (br. s, 1H), 4.22 (ddd, $J = 10.8, 6.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.14 – 3.10 (m, 1H), 2.50 (br. s, 1H), 2.29 – 2.26 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 4H), 1.80 (ddd, $J = 13.0, 7.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 3H), 1.49 – 1.31 (m, 8H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 176.6, 170.1, 145.7, 135.4, 131.8, 121.9, 72.4, 68.4, 54.9, 48.0, 47.1, 43.7, 40.4, 39.7, 38.9, 37.6, 33.6, 31.5, 26.9, 25.9, 24.1, 23.5; LREIMS: m/z 392 $[\text{M}]^+$, 374, 319, 114; HREIMS: m/z 392.2688 $[\text{M}]^+$ (392.2675 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$).

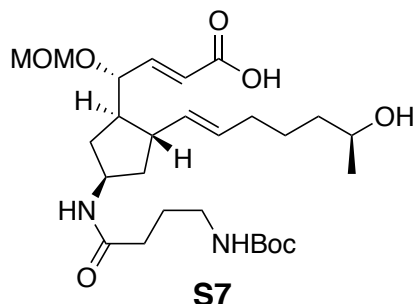
化合物 **12** の合成



化合物 **119** (100 mg, 0.309 mmol) を dichloromethane (3.1 mL) に溶かし, *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-aminobutyric Acid (62.0 mg, 0.305 mmol), DMAP (41.7 mg, 0.341 mmol), dicyclohexylcarbodiimide (70.4 mg, 0.341 mmol) を順次加え, 室温で 1 時間攪拌した. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒留去し, 残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付すことで, **12** (105 mg, 0.205 mmol, 66.6%) を得た.

Data for **12**: Colorless amorphous solid; $[\alpha]_D^{23} -14.8^\circ$ (c 2.00, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, $J = 15.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.68 (ddd, $J = 15.0, 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.67 (m, 7H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 166.0, 156.9, 149.3, 135.3, 130.7, 119.0, 94.9, 80.2, 79.4, 71.5, 56.0, 51.0, 49.8, 44.3, 39.1, 34.1, 33.9, 33.5, 31.8, 28.3 (3C), 26.3, 25.6, 24.9, 20.8; LREIMS: m/z 508 $[\text{M}]^+$, 408, 363, 345, 244; HREIMS: m/z 508.3184 $[\text{M}]^+$ (508.3149 calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$).

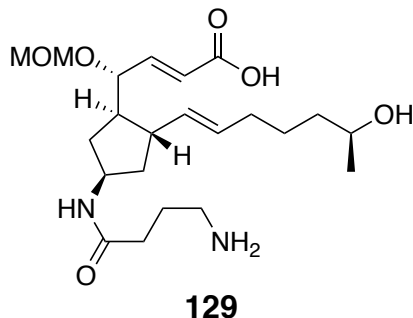
化合物 **S7** の合成



化合物 **12** (135 mg, 0.265 mmol) を MeOH (1.4 mL) に溶解し，1M NaOH 水溶液 (1.4 mL) を加え，2 時間攪拌した．反応液を 1M HCl 水溶液を用いて酸性にし，EtOAc で 3 回分配した．集めた有機層を飽和重曹水，蒸留水，飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥した後，減圧下溶媒を留去し，**S7** (139 mg, quant) を得た．化合物 **S7** は精製せずに次の反応に用いた．

Data for **S7**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -36.7° (c 0.500, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.78 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.47 (dt, $J = 15.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 15.1, 8.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 5H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 – 1.39 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 174.9, 169.4, 149.4, 134.4, 132.5, 123.2, 96.4, 77.3, 68.4, 56.49, 56.48, 50.4, 44.2, 40.8, 39.6, 34.7, 34.6, 34.4, 33.6, 28.8 (3C), 27.4, 26.8, 26.1, 23.6, 23.5; HRFABMS: m/z 527.3332 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (527.3332 calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$).

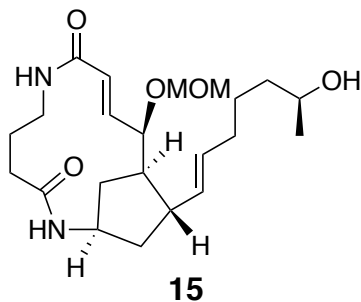
化合物 **129** の合成



化合物 **S7** (135 mg, 0.256 mmol) を dichloromethane (2.6 mL) に溶解し, TFA (700 μ L, 10.4 mmol) を加え, 8 時間撹拌した. 反応溶媒を減圧下留去し, **129** (54.4 mg, 0.127 mmol, 50.0%) を得た. 化合物 **129** は精製せずに次の反応に用いた.

Data for **129**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -40.2° (c 1.00, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.79 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.47 (dt, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 15.2, 8.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 3H), 1.54 (ddd, $J = 14.9, 7.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.48 – 1.29 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.96 – 0.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 169.4, 149.4, 134.3, 132.6, 123.2, 96.5, 77.2, 68.5, 56.5, 50.4, 44.2, 40.7, 40.4, 40.2, 39.6, 34.6, 33.7, 33.6, 26.8, 24.5, 23.5; HRFABMS: m/z 427.2790 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (427.2808 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6$).

化合物 **15** の合成

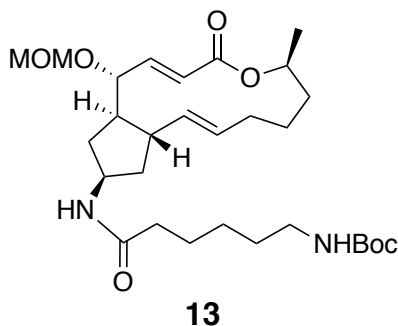


化合物 **129** (20.0 mg, 46.9 μ mol) を dichloromethane/DMF (9:1) (15 mL) に溶かし,

N,N-diisopropylethylamine (70 μ L, 0.15 mmol), HATU (57.1 mg, 0.150 mmol), HOAt (16.3 mg, 12.0 μ mol) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1M HCl 水溶液で酸性にした後、EtOA および THF で 3 回分配した。集めた有機層を飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付すことで、**15** (4.6 mg, 12 μ mol, 24%) を得た。

Data for **15**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -49.8° (c 0.500, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 15.9, 9.1$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 15.9, 0.6$ Hz, 1H), 5.58, (dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.49 – 5.44 (m, 1H), 4.60 – 4.57 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 9.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.85 – 3.84 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 13.5, 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.39 – 2.35 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 3H), 1.71 (ddd, $J = 13.2, 6.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 175.6, 169.2, 141.6, 136.0, 129.0, 128.5, 95.7, 80.1, 68.5, 55.7, 53.5, 48.8, 43.4, 40.4, 39.6, 39.5, 36.2, 33.7, 33.5, 26.9, 25.5, 23.6; HRFABMS: m/z 409.2703 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (409.2702 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$).

化合物 **13** の合成

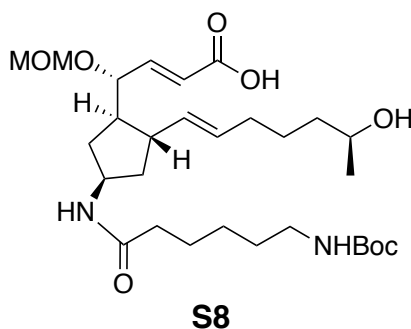


化合物 **119** (50.0 mg, 0.155 mmol) を dichloromethane (1.5 mL) に溶かし、*N*-Boc-hexanoic acid (39.3 mg, 0.170 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (52 μ L, 0.298 mmol), (64.6 mg, 0.170 mmol), HOAt (23.1 mg, 0.170 mmol) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1M HCl 水溶液で酸性にした後、EtOAc で 3 回分配した。集めた有機層を飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した後、減圧下溶媒留去し、残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付すことで、**13** (80.8 mg, 151 μ mol, 97.4%) を得た。

Data for **13**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{24} -71.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, $J = 15.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 15.2, 9.5$ Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.08 (dq, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.14 – 3.09 (m, 2H), 2.51 – 2.43 (m, 2H), 2.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86 – 1.61 (m, 9H), 1.55 – 1.48 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.38 – 1.30 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 166.0, 156.0, 149.0, 135.2, 130.7, 119.0, 94.9, 80.2, 79.1, 77.2, 71.6, 56.1, 51.1, 49.7, 44.1, 40.6, 40.3, 39.4, 36.6, 34.2, 31.8, 29.7, 28.4 (3C), 26.3, 25.2, 20.8; LREIMS: m/z 536 $[\text{M}]^+$, 462, 417, 401, 244, 161; HREIMS: m/z 536.3481 $[\text{M}]^+$ (536.3462 calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7$).

化合物 **S8** の合成

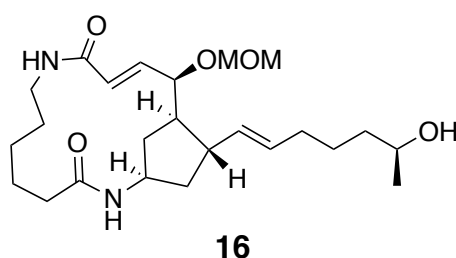


化合物 **13** (72.7 mg, 0.135 μ mol) を MeOH (0.8 mL) に溶解し、1M NaOH 水溶液 (0.8 mL) を加え、4 時間攪拌した。反応液を 1M HCl 水溶液を用いて酸性にし、EtOAc で 3 回分配した。集めた有機層を飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、**S8** (31.7 mg, 57.1 μ mol, 42.3%) を得た。化合物 **S8** は精製せずに次の反応に用いた。

Data for **S8**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} -48.2^\circ$ (c 0.200, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.47 (dt, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 15.2, 8.3$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 3.74 – 3.69

(m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.11 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.39 – 1.329 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 175.5, 170.1, 158.5, 148.4, 134.4, 132.4, 124.3, 96.3, 79.8, 77.3, 68.5, 56.5, 50.5, 50.3, 44.2, 41.2, 40.8, 39.6, 37.0, 34.6, 33.9, 33.6, 30.7, 28.8 (3C), 27.4, 26.8, 23.5; HRFABMS: m/z 555.3638 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (555.3645 calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_8$).

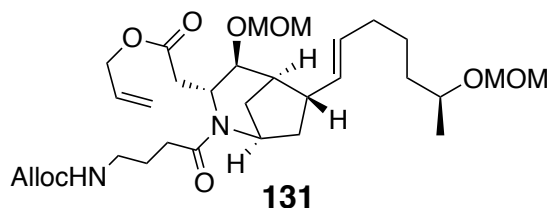
化合物 **16** の合成



化合物 **S8** (12.0 mg, 21.6 μmol) を H_2O (0.5 mL) に溶解し、シールドチューブ中 150°C で 15 時間撹拌した。反応の溶媒を減圧下留去し、**130** (10.8 mg) を得た。化合物 **130** は単離、精製せずに残渣をそのまま次の反応に用いた。残渣を MeOH (2.1 mL) に溶解し、DMT-MM (8.7 mg, 31 μmol) を加え、15 時間撹拌した。反応の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付すことで **16** (2.1 mg, 4.8 μmol , 23% from **S8**) を得た。

Data for **16**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -47.1^\circ$ (c 0.200, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (dd, $J = 15.5, 8.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 5.54 – 5.48 (m, 2H), 5.41 (dt, $J = 15.5, 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.22 (dd, $J = 8.3, 3.6$ Hz, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.17 – 2.13 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.46 – 1.41 (m, 3H), 1.40 – 1.29 (m, 4H), 1.27 – 1.23 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 165.7, 139.9, 133.5, 129.1, 128.0, 94.4, 77.6, 68.0, 55.5, 50.0, 47.9, 41.7, 40.4, 39.7, 38.7, 36.2, 35.9, 32.4, 27.4, 25.7, 25.6, 25.2, 23.5; LREIMS: m/z 436 $[\text{M}]^+$, 391, 375, 258, 213, 161, 114; HREIMS: m/z 436.2939 $[\text{M}]^+$ (436.2937 calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$).

化合物 **131** の合成



化合物 **125** (54.7 mg, 0.128 mmol) を dichloromethane に溶かし, *N*-(allyloxycarbonyl)-4-aminobutyric acid (24.2 mg, 0.129 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (84 μ L, 0.48 mmol), HATU (66.7 mg, 0.175 mmol), HOAt (19.1 mg, 0.140 mmol) を順次加え, 室温で 8 時間攪拌した. 反応液を 1 M HCl 水溶液で酸性にした後, EtOAc で 3 回分配した. 集めた有機層を飽和重曹水, 蒸留水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒留去し, 残渣を得た. 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィに付すことで, **131** (84.1 mg, quant) を得た.

Data for **131**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -36.3° (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.96 – 5.86 (m, 2H), 5.40 – 5.36 (m, 2H), 5.33 – 5.32 (m, 1H), 5.29 – 5.27 (br. m, 2H), 5.21 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.09 (br. s, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.88 – 4.64 (m, 3H), 4.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.363 (s, 3H), 3.359 (s, 3H), 3.22 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 3H), 1.58 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.54 – 1.31 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 171.2, 156.3, 134.5, 133.0, 132.2, 128.9, 118.2, 117.4, 95.5, 94.8, 80.0, 77.2, 72.9, 65.3, 65.1, 56.1, 55.8, 55.2, 53.4, 44.0, 40.8, 40.6, 36.5, 36.4, 32.3, 31.7, 31.1, 25.4, 24.9, 20.2; LREIMS: *m/z* 594 [M]⁺, 495, 389, 318, 302, 179; HREIMS: *m/z* 594.3487 [M]⁺ (594.3516 calcd. for C₃₁H₅₀N₂O₉).

第 4 章の実験

第 1 節

構造多様性の評価に用いた医薬品および天然物 (Table 2–4)

Table 2. 2013 年度売上高上位の低分子医薬品 ¹¹⁶

Aripiprazole	Budesonide	Buprenorphine	Celecoxib
Duloxetine	Efavirenz	Emtricitabine	Esomeprazole
Ezetimibe	Fenofibrate	Fingolimod	Fluticasone
Formoterol	Imatinib	Ipratropium	Lisdexamfetamine
Methylphenidate	Metoprolol	Mometasone furoate	Oxycodone
Pemetrexed	Quetiapine	Rabeprazole	Rivaroxaban
Rosuvastatin	Salbutamol	Salmeterol	Sildenafil
Sitagliptin	Tadalafil	Telaprevir	Tenofovir disproxyl
Testosterone	Tiotropium	Valsartan	

Table 3. 2016 年度売上高上位の低分子医薬品 ¹¹⁷

Alendronate	Amlodipine	Atrovastatin	Benazepril
Bupropion	Carvedilol	Cetirizine	Clopidogrel
Escitalopram	Lamotrigine	Lansoprazol	Levofloxacin
Montelukast	Olanzapine	Pantoprazol	Pioglitazone
Risperidone	Rosiglitazone	Sertraline	Simvastatin
Simvastatin	Topiramate	Valaciclovir	Venlafaxine
Zolpidem			

Table 3. 1981 年から 2016 年の間に医薬品になった天然物^{118,119}

Amphotericin B	Arglabin	Artemisinin	Avermectin B1a
Bestatin	Bleomycin	Calicheamicin	Capsaicin
Cephameycin C	Coformycin	Colchicine	Compactin
Cyclosporin A	Daptomycin	Doxorubicin	Duocarmycin
Echinocandin B	Epothilone A	Fidaxomicin	FK506
Forskolin	Fumagillin	Ginkgolide B	Halichondrin B
Ingenol 3-angelate	Lipstatin	Midecamycin	Mizoribine
Monensin	Phlorizin	Phorbol 12-myristate 13-acetate	
Plaunotol	Pleuromutilin	Pseudomonic acid	Rapamycin
Rifamycin B	Romidepsin	Spergualin	Spinosyn A
SQ26,180	Staurosporine	Streptomycin	Taxol
Thienamycin	Validamycin	Vancomycin	Vincristine

PCA プロットの作成方法

評価に用いた化合物群の Table 1 に示すパラメーターを Maestro 11 (Schrödinger K.K.) により算出し, College Analysis ver 6.1.¹¹⁴ を用いて主成分を合成した. 得られた主成分のうち, データの各成分に対する分散が大きいものから, それぞれ PC1, PC2 および PC3 とし, 三次元のグラフにプロットを行うことにより PCA プロットを作成した.

PMI プロットの作成方法

評価に用いた化合物群の最安定配座に基づき, Maestro 11 (Schrödinger K.K.) を用いて主慣性モーメントを算出し, それらから得られる標準比 (I_1/I_3 および I_2/I_3) をプロットすることにより PMI プロットを作成した.

第 2 節

PPAR α の転写活性および CPT-1 の mRNA 発現解析はホクト株式会社に依頼し、下記のように行った.

PPAR α の転写活性評価

PPAR α の転写活性は, Gal4/PPAR キメラシステムを使ったルシフェラーゼアッセイにより行った.¹²⁰ pGL4.35 luc ベクターと pBIND-hPPAR α を HepG2 細胞にトランスフェクションした. 24 時間のトランスフェクションの後, 各化合物で細胞を 5 時間処理し, 化学発光をコントロールと比較した.

CPT-1 の mRNA 発現解析

培養した HepG2 細胞を各濃度において 24 時間処理し, CPT-1 の mRNA 発現量を定量リアルタイム PCR により測定し, コントロールと比較した.

TRAP 活性の測定は中部大学生物機能開発研究所に依頼し, 下記のように行った.

TRAP 活性の測定

NF-kB ligand (RANKL) の受容体活性化因子存在下, 各濃度の各化合物で RAW264.7 細胞を 4 日間処理した. 10% ホルマリンと 100% エタノールを用いて細胞を定着させ, TRAP 活性を測定し, コントロールと比較した.

参考文献

1. Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589–2599.
2. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
3. Wan, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
4. Tu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10210–10226.
5. Crump, A.; Ōmura, S. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2011**, *8*, 713–728.
6. Feher, M.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227.
7. Pye, C. R.; Bertin, M. J.; Lokey, R. S.; Gerwick, W. H.; Linington, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, 5601–5606.
8. Smanski, M. J.; Zhou, H.; Claesen, J.; Shen, B.; Fischbach, M. A.; Voigt, C. A. *Nat. Rev. Microbiol.* **2016**, *14*, 135–149.
9. Yamada, Y.; Arima, S.; Nagamitsu, T.; Johmoto, K.; Uekura, H.; Eguchi, T.; Shinya, K.; Cane, D. E.; Ikeda, H. *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 385–394.
10. Huo, L.; Rachid, S.; Stadler, M.; Wenzel, S. C.; Müller. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 1278–1287.
11. Kim, E.; Moore, B. S.; Yoon, Y. J. *Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11*, 649–659.
12. Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
13. Valot, G.; Garcia, J.; Duplan, V.; Serba, C.; Barluenga, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5391–5394.
14. Appendino, G.; Tron, G. C.; Jarevang, T.; Sterner, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1609–1612.
15. Huigens III, R. W.; Morrison, K. C.; Hicklin, R. W.; Flood Jr, T. A.; Richter, M. F.; Hergenrother, P. J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195–202.
16. Siddiqui, S.; Siddiqui, R. H. *J. Indian Chem. Soc.* **1931**, *8*, 667–680.
17. Müller, J. M.; Schlittler, E.; Bein, H. J. *Experientia* **1952**, *8*, 138.
18. Dewick, P. M. 著; 海老塚豊 監訳. 医薬品天然物化学 第2版, 南江堂, 2004.
19. Zhou, G.; Tang, L.; Zhou, X.; Wang, T.; Kou Z.; Wang, Z. *J. Ethnopharmacol.* **2015**, *160*, 173–193.

20. Wang, F.; Liang, X.; C₂₀-diterpenoid alkaloids. *The Alkaloids: Chemistry and Biology* Vol 59. Academic, San Diego, pp 1–280, 2002
21. Zhao, D.; Shen, Y.; Shi, Y.; Shi, X.; Qiao, X.; Zi, S.; Zhao, E.; Yu, D.; Kennelly, E. J. *Phytochemistry* **2018**, *152*, 113–124.
22. Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059–2062.
23. Zechmeister, K.; Brandl, F.; Hoppe, W.; Hecker, E.; Opferkuch, H. J.; Adolf, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4075–4078.
24. Baloglu, E.; Kingston, D. G. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1448–1472.
25. Chapman, A. C. *J. Chem. Soc., Trans.* **1895**, *67*, 780–784.
26. Singleton, V. L.; Bohonos, N.; Ullstrup, A. J. *Nature* **1958**, *181*, 1072–1073.
27. Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Macias-Sanchez, A. J.; Mobbs, D. J. *J. Chem. Res.* **2004**, 465–467.
28. Kitayama, T.; Yokoi, T.; Kawai, Y.; Hill, R. K.; Morita, M.; Okamoto, T.; Yamamoto, Y.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Sagawa, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4857–4866.
29. Kitayama, T.; Yamamoto, K.; Utsumi, R.; Takatani, M.; Hill, R. K.; Kawai, Y.; Sawada, S.; Okamoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 2193–2199.
30. Minassi, A.; Pollastro, F.; Chianese, G.; Caprioglio, D.; Tagliatela-Scafati, O.; Appendino, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7935–7938.
31. Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460–1463.
32. Corey, E. J.; Lee, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8873–8874.
33. Pronin, S. V.; Shenvi, R. A. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 915–920.
34. Crossley, S. W. M.; Barabé, F.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16788–16791.
35. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
36. Brimacombe, J. S.; McDonald, G.; Abdur Rahman, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 422–427.

37. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. 著; 野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山爲次郎 監訳. ウォーレン有機化学 下 第2版, 東京化学同人, 2015.
38. Maurer, B.; Hauser, H. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2223–2235.
39. Dauben, W. G.; Hubbell, J. P.; Vietmeyer, N. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 479–485.
40. Ohe, K.; Miki, K.; Yanagi, S.; Tanaka, T.; Sawada, S.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3627–3634.
41. Ankner, T.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503–506.
42. Ji, S.; Gortler, L. B.; Waring, A.; Battisti, A. J.; Bank, S.; Closson, W. D.; Wriede, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5311–5312.
43. Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733–2746.
44. Hu, Y. Liu, C.; Cheng, K.; Sung, H. H.; Williams, L. D.; Yang, Z.; Ye, W. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2367–2373.
45. Li, X.; Zhou, X.; Zhang, X.; Su, J.; Li, X.; Yan, Y.; Zheng, Y.; Li, Y.; Yang, L.; Cheng, Y. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1521–1525.
46. Salgueiro, L. R.; Vila, R.; Tomi, F.; Tomas, X.; Canigueral, S.; Casanova, J.; Proenca da Cunha, A.; Adzet, T. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1177–1183.
47. Appendino, G.; Jakupovic, J.; Jakupovic, S. *Phytochemistry*, **1997**, *46*, 1039–1043.
48. Kodani, S.; Hayashi, K.; Hashimoto, M.; Kimura, T.; Dombo, M.; Kawagishi, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *73*, 228–229.
49. Henchiri, H.; Bodo, B.; Deville, A.; Dubost, L.; Zourgui, L.; Raies, A.; Grellier, P.; Mambu, L. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1435–1441.
50. Tchuendem, M. H. K.; Mbah, J. A.; Tsopmo, A.; Ayafor, J. F.; Sterner, O.; Okunji, C. C.; Iwu, M. M.; Schuster, B. M. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1095–1099.
51. Sung, T. V.; Kutschabsky, L.; Porzel, A.; Steglich, W.; Adam, G. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1659–1661.
52. Zhao, F.; Sun, C.; Ma, L.; Wang, Y.; Wang, Y.; Sun, J.; Hou, G.; Cong, W.; Li, H.; Zhang, X.; Ren, Y.; Wang, C. *Fitoterapia* **2016**, *109*, 113–118.
53. He, J.; Lu, Q.; Cheng, Y. *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 1004–1008.
54. Kikuchi, H.; Sakurai, K.; Oshima, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1916–1919.

55. Naya, Y.; Hirose, Y. *Chem. Lett.* **1973**, 2, 727–732.
56. Mehta, G.; Krishnamurthy, N.; Karra, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5765–5774.
57. Xia, J.; Li, D.; Shi, L.; Tu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1459–1462.
58. Ignatenko, V. A.; Han, Y.; Tochtrop, G. P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 410–418.
59. Ignatenko, V. A.; Tochtrop, G. P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3821–3531.
60. 才川敦之, 修士論文, 東北大学大学院薬学研究科, 2014 年
61. Hayano, K.; Mochizuki, K. *Heterocycles* **2003**, 59, 387–393.
62. Wang, Z.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224–11235.
63. Takeda, S.; Iimura, Y.; Tanaka, K.; Kurosawa, E.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* **1990**, 19, 155–156.
64. Zigon, N.; Hoshino, M.; Yoshioka, S.; Inokura, Y.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9033–9037.
65. Abraham, W. R.; Stumpf, B. *Z. Naturforsch.* **1987**, 42c, 79–86.
66. Balthaser, B. R.; Maloney, M. C.; Beeler, A. B.; Porco Jr, J. A.; Snyder, J. K. *Nat. Chem.* **2011**, 3, 969–973.
67. Miura, Y.; Hayashi, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11995–11997.
68. Randl, S.; Lucas, N.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 631–633.
69. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752–6756.
70. Harrison Jr, J. J.; Jollow, D. J. *Mol. Pharmacol.* **1987**, 32, 423–431.
71. European Union Risk Assessment Report, Vol. 50, 2004.
72. 志賀皓介, 特別実習報告書, 東北大学薬学部, 2018 年
73. Flamini, G.; Cioni, P. L.; Morelli, I. *Food Chem.* **2005**, 91, 63–68.
74. Lu, J.; Li, G.; Huang, J.; Zhang, L.; Zhang, K.; Li, P.; Lin, R. *Phytochemistry* **2014**, 104, 79–88.

75. McGuire, J. M.; Bunch, R. L.; Anderson, R. C.; Boaz, H. E.; Flynn, E. H.; Powell, H. M.; Smith, J. W. *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 281–283.
76. Tanaka, H.; Kuroda, A.; Murasawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031–5033.
77. Fox, B. M.; Vroman, J. A.; Fanwick, P. E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3915–3924.
78. Seehafer, K.; Roimnnger, F.; Helmchen, G.; Langhans, M.; Robinson, D. G.; Özata, B.; Brügger, B.; Strating, J. R. P. M.; Kuppeveld, F. J. M.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5872–5884.
79. Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4988–4716.
80. Du, L.; Sánchez, C.; Shen, B. *Metab. Eng.* **2001**, *3*, 78–95.
81. Fisch, K. M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18228–18247.
82. Aldridge, D. C.; Armstrong, J. J.; Speake, R. N.; Turner, W. B. *Chem. Commun. (London)*, **1967**, 26–27.
83. Hirose, T.; Izawa, Y.; Koyama, K.; Natori, S.; Iida, K.; Yahara, I.; Shimaoka, S.; Maruyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 971–974.
84. Puddick, J.; prinsep, M. R.; Wood, S. A.; Kaufononga, S. A. F.; Cary, S. C. C.; Hamilton, D. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 5372–5395.
85. Bright, G. M.; Nagel, A. A.; Bordner, J.; Desai, K. A.; Dibrino, J. N.; Nowakowska, J.; Vincent, L.; Watrous, R. M.; Sciavolino, F. C.; English, A. R.; Retsema, J. A.; Anderson, M. R.; Brennan, L. A.; Borovoy, R. J.; Cimochoowski, C. R.; Faiella, J. A.; Girard, A. E.; Girard, D.; Herberd, C.; Manousos, M.; Mason, R. *J. Antibiot (Tokyo)*. **1988**, *41*, 1029–1047.
86. Du, Y.; Sun, J.; Gong, Q.; Wang, Y.; Fu, P.; Zhu, W. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 1807–1812.
87. Sugawara, A.; Sueki, A.; Hirose, T.; Nagai, K.; Gouda, H.; Hirono, S.; Shima, H.; Akagawa, K. S.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3373–3376.

88. Wilkening, R. R.; Ratcliffe, R. W.; Doss, G. A.; Bartizal, K. F.; Graham, A. C.; Herbert, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1287–1292.
89. Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 608–624.
90. Udugamasooriya, D. G.; Spaller, M. R. *Biopolymers*, **2008**, *89*, 653–667.
91. Masalts, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961–2004.
92. Rosa, M. D.; Unge, J.; Motwani, H. V.; Rosenquist, Å.; Vrang, L.; Wallberg, H.; Larhed, M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6444–6457.
93. Isidro-Llobet, A.; Murillo, T.; Bello, P.; Cilibrizzi, A.; Hodgkinson, J. T.; Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 6793–6798.
94. Collins, S.; Bartlett, S.; Nie, F.; Sore, H. F.; Spring, D. R. *Synthesis* **2016**, *48*, 1457–1473.
95. Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–117.
96. Sauer, W. H. B.; Schwarz, W. K. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 987–1003.
97. Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
98. Lüthy, M.; Wheldon, M. C.; Haji-Cheteh, C.; Atobe, M.; Bond, P. S.; O'Brien, P.; Hubbard, R. E.; Fairlamp, I. J. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2680–2694.
99. Desvergne, B.; Wahli, W. *Endocr. Rev.* **1999**, *20*, 649–688.
100. 田中直樹, 青山俊文 信州医誌 **2008**, *56*, 347–358.
101. 国民動態統計 (平成 23 年)
102. Monk, J. P.; Todd, P. A. *Drugs* **1987**, *33*, 539–576.
103. Tziomalos, K.; Athyros, V. G. *Int. J. Nanomedicine* **2006**, *1*, 129–147.
104. Peters, J. M.; Aoyama, T.; Cattley, R. C.; Nobumitsu, U.; Hashimoto, T.; Gonzalez, F. *Carcinogenesis* **1998**, *19*, 1989–1994.
105. Rakic, B.; Sagan, S. M.; Noestheden, M.; Bélanger, S.; Nan, X.; Evans, C. L.; Xie, X. S.; Pezacki, J. P. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 23–30.
106. Tanaka, N.; Moriya, K.; Kiyosawa, K.; Koike, K.; Aoyama, T. *Int. J. Cancer* **2008**, *122*, 124–131.

107. Xu, H. E.; Stanley, T. B.; Montana, V. G.; Lambert, M. H.; Shearer, B. G.; Cobb, J. E.; Mckee, D. D.; Galardi, C. M.; Plunket, K. D.; Nolte, R. T.; Parks, D. J.; Moore, J. T.; Kliever, S. A.; Willson, T. M.; Stimmel, J. B. *Nature* **2002**, *415*, 813–817.
108. Stebbins, K. J.; Broadhead, A. R.; Cabrera, G.; Correa, L. D.; Messmer, D.; Bunday, R.; Baccei, C.; Bravo, Y.; Chen, A.; Stock, N. S.; Prasit, P.; Lorrain, D. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, *809*, 130–140.
109. 骨粗鬆症の予防とガイドライン作成委員会 (日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団) 編; 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版, 2015.
110. Tuck, S. T.; Layfield, R.; Walker, J.; Mekayil, B.; Francis, R. *Rheumatology* **2017**, *56*, 2050–2059.
111. Ljusberg, J.; Ek-Rylander, B.; Andersson, G. *Biochem. J.* **1999**, *343*, 63–69.
112. Lâng, P.; Andersson, G. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *62*, 905–918.
113. Zhang, M. Q. *Drug Discov. Today Technol.* **2010**, *7*, e95–e96.
114. <http://www.heisei-u.ac.jp/ba/fukui/analysis.html>.
115. Anadu, N. O.; Davisson, A. V.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3897–3905.
116. Top 100 Drugs for Q4 2013 by Sales – U.S. Pharmaceutical Statistics [updated 2014 Feb 8; cited 2016 Mar 7]. Available from : <http://www.drugs.com/stats/top100/sales>.
117. Bauer, R. A.; Wurst, J. M.; Tan, D. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 308–314.
118. Ganesan, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 306–317.
119. Patridge, E.; Gareiss, P.; Kinch, M. S.; Hoyer, D. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 204–207.
120. Takahashi, N.; Kawada, T.; Goto, T.; Yamamoto, T.; Taimatsu, A.; Matsui, N.; Kimura, K.; Saito, M.; Hosokawa, M.; Miyashita, K.; Fushiki, T. *FEBS Lett.* **2002**, *514*, 315–322.

発表論文リスト

1. Development of a Terpenoid Alkaloid-like Compound Library Based on the Humulene Skeleton.

Haruhisa Kikuchi, Takehiro Nishimura, Eunsang, Kwon, Junya Kawai, Yoshiteru Oshima

Chemistry – A European Journal **2016**, 22, 15819 – 15825.

2. Removal of the *E*-Olefin Barrier of Humulene Leading to Unnatural Terpenoid-like Skeletons.

Takehiro Nishimura, Junya Kawai, Yoshiteru Oshima, Haruhisa Kikuchi

Organic Letters **2018**, 20, 7317 – 7320.

謝辞

本研究に際し、始終御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科名誉教授、東北大学オープンイノベーション戦略機構 特任教授 大島 吉輝先生に謹んで御礼申し上げます。

主査として本論文の審査にあたり、有益なるご助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 土井 隆行先生に厚く御礼申し上げます。

副査として本論文の審査にあたり、有益なるご助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 徳山 英利先生に厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、細部に至る御助言と御指導を賜りました東北大学大学院薬学研究科准教授 菊地 晴久先生に謹んで御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、数々の御指導、御助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科助教 菅原 章公先生に厚く御礼申し上げます。

NMR スペクトル、質量スペクトル測定の労をとられました東北大学中央機器分析室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

X 線結晶構造解析の労をとられました東北大学大学院理学研究科巨大分子解析研究センター准教授 権 垠相先生に厚く御礼申し上げます。

生物活性試験の労をとられましたホクト株式会社 川井 絢矢様ならびに中部大学 生物機能開発研究所 准教授 米澤 貴之先生に厚く御礼申し上げます。

本研究を続けるにあたって、公私ともに御支援いただいた東北大学大学院薬学研究科 医薬資源化学分野 塚田 健人博士、前野 勝光修士、志賀 皓介学士ならびに教職員の方々、先輩、後輩の諸氏に深く感謝致します。

本研究を進めるにあたり多大なるご支援をいただきました公益財団法人 尚志社 吉田 豊次理事長、事務局の皆様ならびに社友の皆様に心より感謝致します。

最後に、これまで様々な面において御世話になりました父 政博、母 善子に、心から感謝致します。